Synthese
und ZNS-pharmakologische Prüfung
dopaminanaloger
Phenylpropyl- und Phenylcyclopropylamine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
Saskia Behncke
aus Berlin

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544718_0047

Synthese
und ZNS-pharmakologische Prüfung
dopaminanaloger
Phenylpropyl- und Phenylcyclopropylamine

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie

vorgelegt von
Saskia Behncke
aus Berlin

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Referent: Prof. Dr. K. Rehse

2. Referent: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der Promotion: 17.5.1978

MEINEN ELTERN

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt. Für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung während der Anfertigung der Arbeit danke ich Herrn Professor Rehse.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden im Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG unter Leitung von Herrn Dr. W. Kehr und Dr. Wachtel durchgeführt, denen ich an dieser Stelle für ihre Hilfsbereitschaft danke. Herrn Dr. R. Schmiechen, Abt. Arzneimittelchemie, danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. H. Rommelspacher für die Unterstützung bei den biochemischen Untersuchungen am Institut für Psychiatrische und Neurologische Klinik der FU Berlin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung 7

1.1. Wirkungsweise der Dopaminanaloga im Zentralnervensystem 7

1.1.1. Pharmakologische Aktivitäten von offenkettigen Pharmaka mit Phenyläthylamingrundgerüst 8

1.1.2. Pharmakologische Aktivitäten von cyclischen Pharmaka mit Phenyläthylamingrundgerüst 11

1.2. Problemstellung und Auswahl der Substanzen 16

2. Chemischer Teil 18

2.1. Synthese von heterocyclischen Stickstoffderivaten mit 3,4-Dihydroxyphenäthylgrundgerüst 18

2.1.1. Substanzen mit α-ständiger Methylgruppe 18

2.1.2. Substanzen mit β-ständiger Methylgruppe 3o

2.2. Synthese von trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylaminderivaten 35

2.2.1. Synthese von trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin (**31**) 35

2.2.1.1. Alkylierung von **31** 44

2.2.1.2. Ätherspaltung und Acetylierung von **31** bzw. **32** 46

2.2.1.3. Säureamidbildung von **31** 48

2.2.2. Synthese von heterocyclischen Stickstoffderivaten mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamingrundgerüst 51

2.2.2.1. Enaminbildung 51

2.2.2.2. Cyclopropanierung 56

3. Pharmakologische Untersuchungen 65

3.1. Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem 65

3.1.1. Material und Methode 65

3.2. Primärscreen 7o

3.3. Ergebnisse des Maus-Screens und des Primärscreens 71

3.4. Biochemische Untersuchungen 76

3.5. Apomorphin-Antagonismus 8o

4. Zusammenfassung 83

5. Experimenteller Teil 85

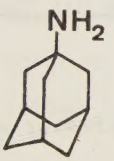
6. Literaturverzeichnis 1o3

1. Einleitung und Problemstellung

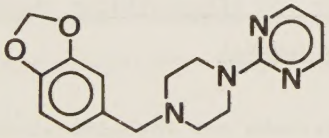
1.1. Wirkungsweise von Dopaminanaloga im Zentralnervensystem

Lange Zeit blieben die Strukturwirkungsbeziehungen bei der Pharmakotherapie des Morbus Parkinson unberücksichtigt. Erst in den letzten zehn Jahren, als man die pathogenen Mechanismen im Gehirn bei dieser sehr häufig vorkommenden neurologischen Krankheit erkannte, wurden Dopaminanaloga synthetisiert und auf ihre pharmakologische Wirkung untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Catecholaminstruktur zwar eine dopaminerge Stimulierung begünstigt[1-3], aber nicht Grundvoraussetzung dafür ist.

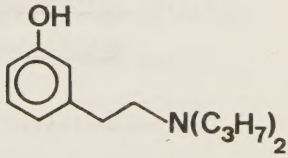
Im Amantadin (**1**)[4], das dopaminerge und anticholinerge Wirkung ausübt, ist nur noch das Stickstoffatom des Catecholamins wiederzufinden. Beim Piribedil (**2**) ist die Seitenkette des Dopamins um ein C-Atom verkürzt. Es zeigt



1



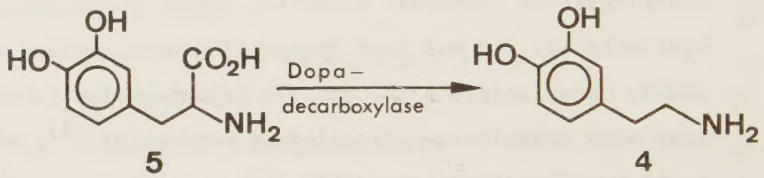
2



3

unerwartet starke Antiparkinsonwirkung[5]. Das von Geißler[6] synthetisierte 3-(2-Dipropylamino-äthyl)-phenol (**3**), ein neuer, selektiver dopaminerger Agonist, besitzt die m-Tyramin-Grundstruktur, hat also im Gegensatz zum Dopamin nur noch die m-ständige Hydroxylgruppe.

Dopamin (**4**) selbst kommt als neurohumoraler Transmitter in den extrapyramidalen Zentren des Gehirns in relativ hoher Konzentration vor[7]. Bei Patienten mit Parkinson-Syndrom wurde unter anderem ein erniedrigter Dopamingehalt in diesen Zentren gefunden[8,9], der nicht durch Gaben von Dopamin ausgeglichen werden kann, da Dopamin die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert[10], wohl aber L-Dopa (**5**), das im Organismus durch Decarboxylase in Dopamin umgewandelt wird.

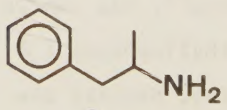


5 **4**

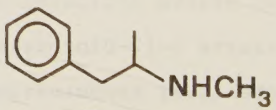
In der Literatur findet man ausführliche Berichte der biochemischen und pharmakologischen Forschungsergebnisse über Dopamin[11-14].- Die Existenz und das Aussehen peripherer und zentraler Dopaminrezeptoren werden diskutiert[1,15].

1.1.1. Wirkungsweise von offenkettigen Pharmaka mit Phenyläthylamingrundgerüst

Die bekanntesten Pharmaka mit Phenyläthylaminstruktur mit verzweigter Alkylkette sind das Amphetamin (**6**) und das Methamphetamin (**7**):



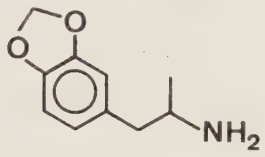
6



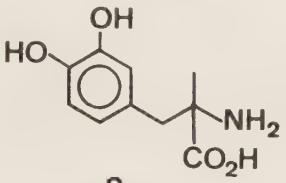
7

Die Lipophilie und damit die zentrale Wirkung ist aufgrund des Fehlens der Hydroxylgruppen erhöht. Beide Psychostimulantia besitzen indirekte sympathomimetische Wirkung, die durch adrenerge und dopaminerge Rezeptoren übertragen wird[16].

Thiessen und Cook[17] untersuchten die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften des 3,4-Methylendioxyamphetamins (**8**), welches dem Amphetamin (**6**) zwar in der Struktur ähnelt, sich aber in der Wirkung durch einen viel größeren,zentral stimulierenden Effekt unterscheidet.



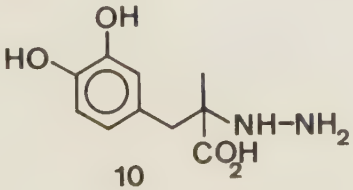
8



9

α-Methyldopamin (**9**) als nicht direkt wirkender dopaminerger Agonist zeichnet sich durch einen starken hypotensiven Effekt aus[18]. Seine Dosis-Wirkungs-Kurve zeigt einen Antireserpin-Effekt vergleichbar mit dem des L-Dopa (**5**).

Carbidopa (**10**) wird als Decarboxylasehemmer in der Kombinationstherapie mit L-Dopa (**5**) zur Verringerung von



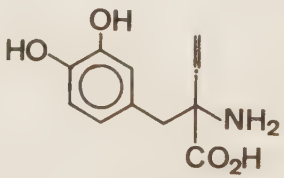
10

Hyperkinesen eingesetzt[19]. Es kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren, aber es verhindert die Decarboxylierung von L-Dopa (**5**) in der Peripherie[2o,21]. Die Vorteile dieser Kombinationstherapie sind:

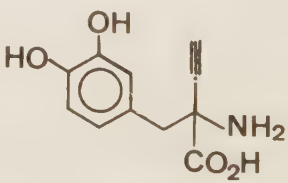
1.) Die Reduzierung der Dosierung von L-Dopa um 7o% und

2.) Verringerung von Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Herzrythmusstörungen, Glaucom und orthostatische Hypotension durch Ausgleich zwischen cholinergen und dopaminergen Regulationen[22].

Auch die von Taub et al.[23] entwickelten Dopa-Decarboxylase-Hemmer **11** und **12** sind Dopamin-Analoga. Diese α-substituierten α-Aminosäuren besitzen einen Äthen- oder Äthin-Rest an einem quartären C-Atom:



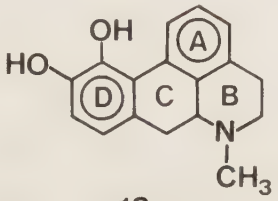
11



12

1.1.2. Pharmakologische Aktivitäten von cyclischen Pharmaka mit Phenyläthylamingrundgerüst

Eines der am längsten bekannten cyclischen Dopaminanaloga ist das Apomorphin (**13**), das den Tremor beim Morbus Parkinson günstig beeinflußt. Als Dopaminagonist bewirkt



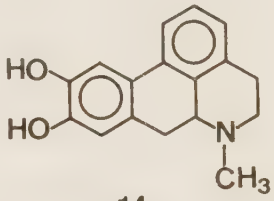
13

es bei Ratten und Mäusen Zwangsnagen und Erbrechen[24,25]. Es stimuliert die peripheren und zentralen Dopamin-Rezeptoren der Wirbeltiere. Der Abstand zwischen dem Stickstoffatom und den Hydroxylgruppen ist identisch mit dem des trans-Konformers des Dopamins[26], wobei sich der Dihydroxyphenylteil in anti-Position zum Stickstoff befindet.

Neuere Konformationsanalysen[27] aufgrund von Molekülorbitalrechnungen zeigen, daß außer den elektronischen Eigenschaften des Dopamins die Konformation ein wichtiger Parameter für die Wirkung ist. In Lösung existiert Dopamin als gauche- oder trans-Konformer; letzteres ist energetisch etwas begünstigt. Bei beiden Konformeren befindet sich der Phenylring senkrecht über der von der Seitenkette gebildeten Ebene.

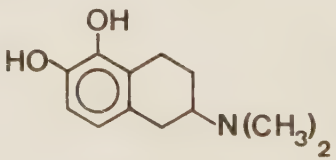
Hier im Apomorphin (**13**) ist die Äthylamin-Seitenkette in ein starres Ringsystem eingebaut. Dadurch kann **13** in der gleichen Konformation mit dem Rezeptor in Wechselwirkung treten wie Dopamin.

Beim Isoapomorphin (**14**), das in der gauche-Konformation vorliegt, fand Pinder[12] nur geringe dopaminerge Wirksamkeit.

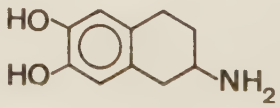


14

Die zum Apomorphin (**13**) und zum Isoapomorphin (**14**) analogen Verbindungen, 5,6-Dihydroxy-2-dimethylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphtalin (**15**)[28] bzw. 2- Amino-6,7-dihydroxy -1,2,3,4-tetrahydronaphtalin (**16**)[29], zeigen dopaminerge Wirkung. Aufgrund der spektralen und der durch Röntgenstrukturanalyse gewonnenen Daten muß Verbindung **15** in der gleichen Konformation wie Apomorphin (**13**) vorliegen. Das der Verbindung **13** und **15** zugrundeliegende,



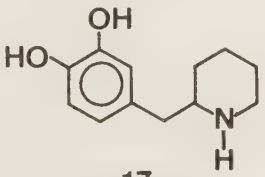
15



16

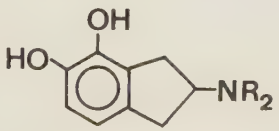
biologisch aktive Rotamer des Dopamin-Moleküls wird als verantwortlich angesehen für das Zwangsnagen bei Mäusen und den emetischen Effekt. Verbindung **16** ist annähernd genauso wirksam wie Dopamin. Es bewirkt eine dopaminerge Vasodilatation, die nach Crumly et al.[30] auf der transoiden Konformation beruht.

Die Aminogruppe des 2-(3,4-Dihydroxybenzyl)-piperidins (**17**), das sich strukturmäßig vom Apomorphin (**13**) ableiten läßt, wird nicht durch die Monoaminooxydase abgebaut[8], jedoch bewirkt die Elimination der Ringe A und C des Apomorphins unter Beibehaltung des Catecholringes D und des Piperidinringes B einen bemerkenswerten Verlust der dopaminergen und cholinergen Effekte[2].



17

Bei den von Cannon[28] ausgeführten Untersuchungen der 4,5-Dihydroxy-2-aminoindane (**18a**) und (**18b**) auf dopaminerge Aktivitäten zeigte sich, daß das N,N-Dimethylderivat doppelt

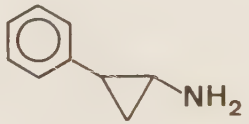


18

	R
18a	H
18b	CH_3

so wirksam ist wie das nicht alkylierte Produkt. Im Vergleich zu Apomorphin (**13**) zeigt Verbindung **18b** verstärktes Zwangsnagen bei Mäusen, kann aber kein Erbrechen beim Hund bewirken.

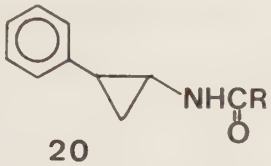
Das ringgeschlossene Analogon des Amphetamins (**6**), das trans-2-Phenyl-cyclopropylamin (**19**), wurde von Burger und Yost synthetisiert[31]:



19

Es zeigt jedoch sehr geringe Amphetamin-Wirkung, dafür aber eine ausgeprägte Hemmung der Monoaminoxydase[32], was sich in einer psychomotorischen Aktivierung von vital gehemmten Depressiven und in psychoanaleptischer Wirkung zeigt. Im Vergleich zu anderen Antidepressiva hat es einen schnelleren Wirkungseintritt und längere Wirkungsdauer.- Entscheidend hängt die Wirkung vom sterischen Bau ab. Die trans-Form zeigt größere Wirkung, während die cis-Form in den meisten Versuchen deutlich geringere Aktivität aufweist[33]. Wie andere MAO-Hemmer besitzt Tranylcypromin (**19**) erhebliche Nebenwirkungen: starke Blutdrucksteigerung, kardiovaskuläre Störungen, Hepatitiden und eine Amphetamin-ähnliche Stimulierung des ZNS. Diese Nebenwirkungen treten auf durch die plötzliche Freisetzung von Monoaminen.

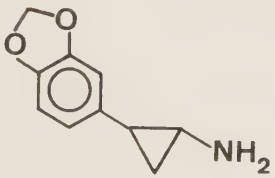
Um diese unerwünschten Reaktionen zu verhindern, wurden 2-Phenylcyclopropylamide (**20**) synthetisiert[34].



20

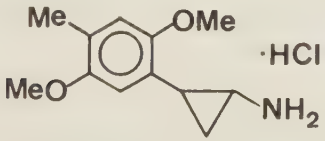
Sie sind ebenso potente MAO-Hemmer. Ihre akute Toxizität ist geringer als die der freien Amine. Das trans-Isomer ist wirksamer als die cis-Form.

Costall u.a.[3] konnten auch nur für das trans-2-(3,4-Methylendioxyphenyl)-cyclopropylamin (**21**) dopaminerge Aktivität feststellen.

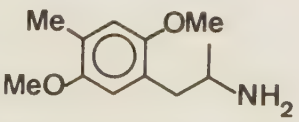


21

Auch Aldous et al.[35] ermittelten für das trans-2-(2,5-Dimethoxy-4-methylphenyl)cyclopropylamin Hydrochlorid (**22**) eine starke psychotomimetische Wirkung. Nur das trans-Isomer wirkt ähnlich wie LSD und ist etwa dreimal so wirksam wie DOM, 2,5-Dimethoxy-4-methylamphetamin (**23**).



22



23

1.2. Problemstellung und Auswahl der Substanzen

Die vorangegangene Zusammenfassung dopaminerg wirkender Substanzen zeigt, daß der Dihydroxyphenäthylaminteil für den Dopaminagonismus verantwortlich ist.

In früheren Arbeiten[36,37] wurde der Einbau des Stickstoffatoms von 3,4-Dihydroxyphenäthylaminen in heterocyclische Systeme untersucht. Die vorliegende Arbeit soll zur Kenntnis der chemischen Struktur und pharmakologischen Wirkung von Dihydoxyphenäthylaminen mit verzweigter Äthylkette beitragen. Zuerst wurden offenkettige Dopaminanaloga mit verzweigter Äthylkette synthetisiert; die Aminogruppe war dabei in einen 4-Phenylpiperidinring eingebaut. Wie Fredrich[36] zeigte, begünstigt eine 4-Phenylpiperidingruppierung das Eindringen ins ZNS.

Es sind dann sterisch fixierte Dopaminderivate mit trans-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-cyclopropylamingrundgerüst hergestellt worden. Um die freie Drehbarkeit der Äthylaminseitenkette aufzuheben, wurde sie in einen Cyclopropanring eingebaut. Diese starre, ebene Konfiguration soll eine Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung begünstigen, somit zu wirksamen dopaminergen Agonisten führen. Wie schon gezeigt, hat die Stereoisomerie große Bedeutung für die Wirkung der cyclischen Dopaminanaloga. Daher wurden nur Derivate in der trans-Form synthetisiert und untersucht. Durch die Synthese von Alkyl- und Amid-Derivaten soll der

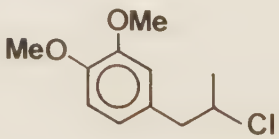
enzymatische Abbau durch die Monoaminoxidase verhindert werden; gleichzeitig wird dadurch die Lipophilie der gebildeten Derivate erhöht. Der Einfluß der Aromatensubstitution durch Verätherung und Veresterung der Hydroxylgruppen wurde ebenfalls analysiert. Von besonderem Interesse war der Einbau der Aminogruppe in 4-Phenylpiperidine und 4-Phenylpiperazine, die den Transport durch die Blut-Hirn-Schranke begünstigen sollen.

2. Chemischer Teil

2.1. Synthese von heterocyclischen Stickstoffderivaten mit 3,4-Dihydroxyphenäthylgrundgerüst

2.1.1. Substanzen mit α-ständiger Methylgruppe

Als Ausgangssubstanz für die Synthese von N-[Methyl-(3,4-dihydroxyphenäthyl)]-4-phenylpiperidin Hydrobromid (**24**) dient das 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-propanol, welches man nach Morgan[38] durch Reduktion von 3,4-Dimethoxyphenylaceton mit Lithiumaluminumhydrid gewinnt. Das erhaltene farblose Öl wird in trockenem Benzol gelöst und nach Zugabe von Thionylchlorid nach ca.15 h aufgearbeitet. Es entsteht 2-Chlor-(3,4-dimethoxyphenyl)-propan (**25**) als ein gelbes Öl, dessen IR-Spektrum die vollständige Bildung des Alkylhalogenids durch das Fehlen der entsprechenden OH-Valenzbanden im Bereich 3600-3200 cm^{-1} zeigt.



25

Das ^{1}H-NMR-Spektrum der Verbindung (**25**) ist strukturbeweisend. Dem Signal bei 6.8-7.0 ppm entsprechen die drei aromatischen Protonen, die als Multiplett erscheinen. Die Protonen der Methyl-, der Methylen- und der Methingruppe

bilden ein $ABXY_3$-System. Dem Dublett bei 1.45 ppm (J_{XY}= 6.6 Hz) sind die Y_3-Protonen der Methylgruppe zuzuorden. Die beiden Methoxygruppen liefern ein Singulett bei 3.88 ppm. Durch Doppelresonanz (Entkopplung der Y_3-Protonen) erhält man ein ABX-System. Bei tiefstem Feld bei 4.18 ppm erscheint das Methinproton X in Nachbarschaft zum Chloratom als Triplett. Hieraus erkennt man, daß $J_{AX}=J_{BX}$= 6.6. Hz ist. Ferner läßt sich aus dem AB-Teil die Kopplungskonstante J_{AB}= 13.1 Hz direkt entnehmen.

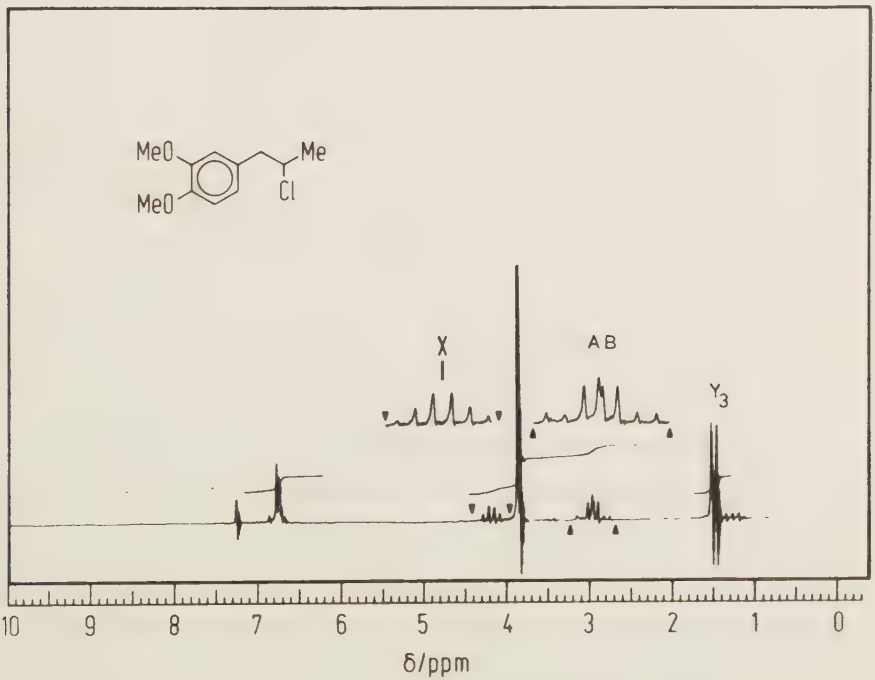


Abb. 1: 1oo MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **25** (in $CDCl_3$)

Da der X - Teil symmetrisch um ν_X angeordnet ist, kann man ν_X ebenfalls direkt dem Spektrum entnehmen (ν_X=4.18 ppm). Der AB-Teil des Spektrums wird durch Entkopplung nicht beeinflußt. Die chemische Verschiebung der Methylenprotonen H_A und H_B läßt sich daher auch aus dem AB-Teil des nicht entkoppelten Spektrums nach folgenden Formeln[39] berechnen:

$$2D_+ = \sqrt{[\delta + 1/2(J_{AX} - J_{BX})]^2} + J_{AB}^2$$

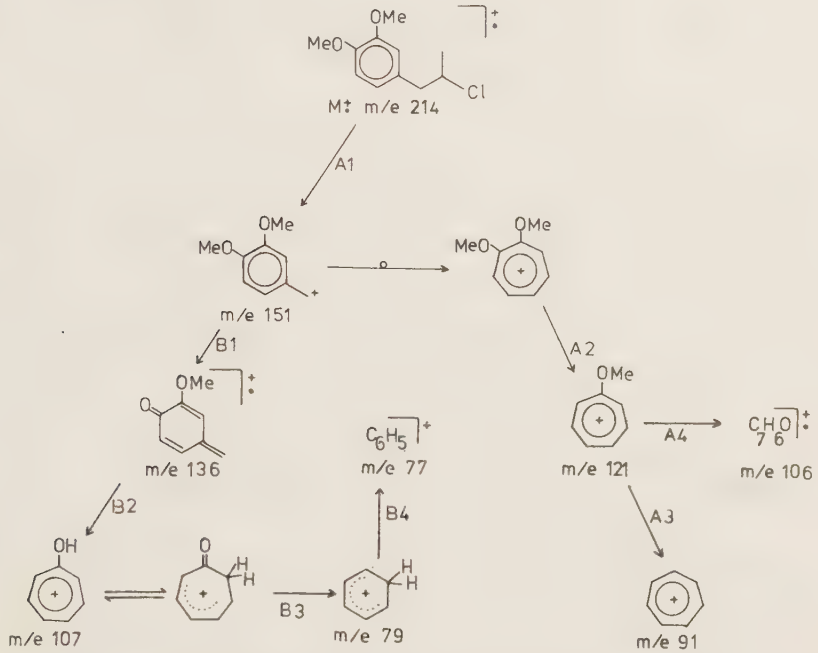
$$2D_- = \sqrt{[\delta - 1/2(J_{AX} - J_{BX})]^2} + J_{AB}^2$$

Man erhält: ν_A= 3.o2 ppm und ν_B= 2.87 ppm.

Das Massenspektrum weist die aufgrund der Molekülstruktur zu erwartenen Ionen auf. Der Abbau des 3,4-Dimethoxybenzylteils, der auch bei den Verbindungen **25** , **26** und **28 - 30** auftritt, ist im Schema 1 dargestellt und wird exemplarisch erläutert.

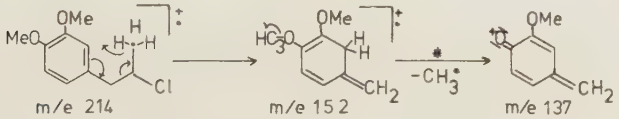
Durch Tropyliumspaltung (A1) erhält man das Dimethoxytropyliumion mit m/e 151, das durch Abspaltung von einem Formaldehydmolekül (A2) das Monomethoxytropyliumion m/e 121 und weitere Eliminierung von Formaldehyd (A3) das Tropyliumion m/e 91 ergibt. Das Monomethoxytropyliumion bildet das Ion m/e 1o6 durch Abspaltung eines Methylradikals (A4). Das Dimethoxytropyliumion wird aber (B1) durch Verlust eines Methylradikals, eines Wasserstoffradikals und Kohlenmonoxids (B2) zum m/e 1o7 abgebaut, das wiederum unter Kohlenmonoxidabgabe (B3) und Verlust von zwei Wasserstoff-

radikalen oder eines Wasserstoffmoleküls (B4) das Ion m/e 77 ergibt.



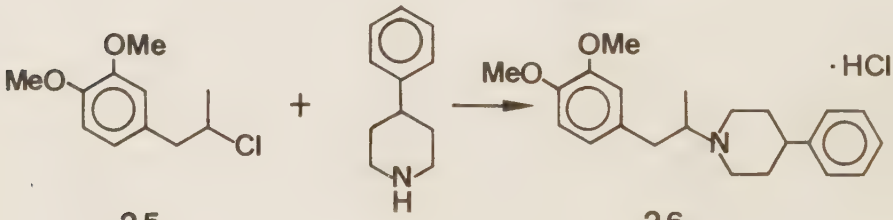
Schema 1: Massenspektrometrischer Abbau des 3,4-Dimethoxybenzylteils

Bei Verbindung **25** wird wie häufig bei Alkylhalogeniden der Molpeak $M^{+\cdot}$ 214 mit geringer Intensität registriert; Die Isotopenverteilung 1o:3.2 ist aber noch deutlich zu erkennen. Der Peak m/e 152 entspricht mit einer Intensität



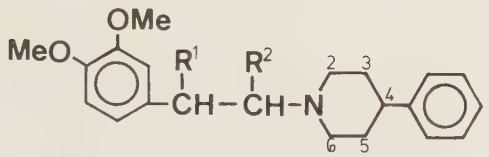
von 16% nicht dem Isotopenpeak des Basispeaks m/e 151 sondern ist durch McLafferty-Umlagerung entstanden. Aus ihm kann durch Abspaltung eines Methylradikals das Fragment m/e 137 gebildetwerden.

Zur Synthese von N-[Methyl-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)]-4-phenylpiperidin Hydrochlorid (**26**) wird 4-Phenylpiperidin mit dem entsprechenden Säurechlorid **25** alkyliert. Die beiden Reaktionspartner werden ohne Lösungsmittel 12 h bei 1oo°C gerührt. Durch mehrfache Reinigung erhält man das Hydrochlorid **26** .



25 **26**

Die ^{1}H-NMR Daten von Verbindung **26** und **30** sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Das Signal der aromatischen Methoxygruppen ist wie bei einigen der folgenden Dimethoxy-Derivaten leicht angespalten, wird aber weiterhin als ein Singulett bezeichnet, da der Unterschied in der chemischen Verschiebung sehr gering ist.



	R^1	R^2	2-H,3-H, 4-H,5-H, 6-H,-CHR	$-OCH_3$	-Ph	aromat.H	$\overset{+}{N}$-H
26	H 1.8-3.7 (1)	CH_3 1.34 d (3) (J=6Hz)	1.8-3.7 m (11)	3.85 s (6)	7.3 mc (5)	6.7-7.1 m (3)	4.8 s br. (1)
30	CH_3 1.48 d (3) (J=6Hz)	H 1.6-3.9 (1)	1.6-3.9 m (11)	3.93 s (6)	7.2-7.4 m (5)	6.8-7.2 m (3)	4.9 s br. (1)

Tabelle 1: ^{1}H-NMR Daten von **26** (in CD_3OD) und **30** (in $CDCl_3$)

Das Massenspektrum des Amins **26** ist in Abb. 2 dargestellt. Der Abbau für **26** und **30** ist am Beispiel von Verbindung **26** im Schema 2 in seinen wesentlichen Fragmentierungen zusammengefaßt. Der Basispeak wird durch das Fragment der Oniumspaltung (A1) gebildet, hier m/e 188, was durch den

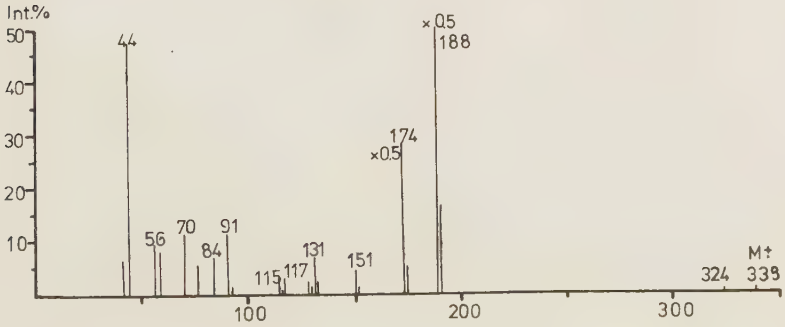
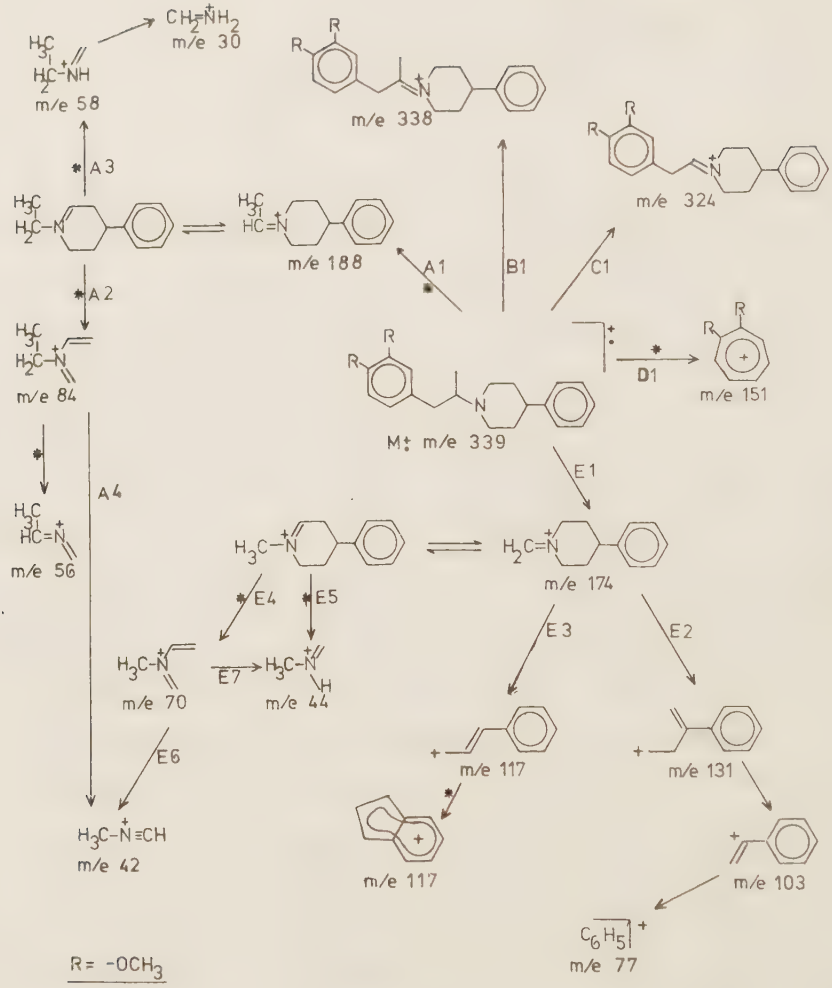


Abb. 2: Massenspektrum von **26**



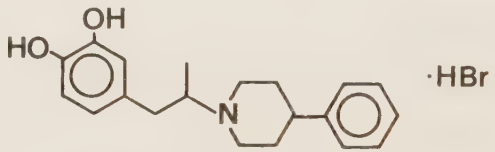
Schema 2: Massenspektrometrischer Abbau von **26**

metastabilen Peak bei 1o4.5 (ber. 1o4.26) bestätigt wird. Das Oniumspaltprodukt kann in seiner entsprechend formulierten Form einer Retro-Diels-Alder-Spaltung (A2) unterliegen[4o]. Das entstandene Fragment m/e 84 wird durch Eliminierung von Äthylen zu m/e 56 abgebaut. Nach Schildknecht[41] kann auch aus m/e 188 ein Ion bei m/e 58 (A3) entstehen, das durch Eliminierung von Äthylen m/e 3o ergibt. Durch Oniumspaltungen kann das Molekülion entweder ein Wasserstoff- (B1) oder ein Methyl-Radikal (C1) abspalten.

Das durch Tropyliumspaltung (D1) gebildete Fragment m/e 151 führt zu den Ionen, wie sie im Schema 1 formuliert sind. Aus dem Bruchstück m/e 174 können stickstoffhaltige Neutralteilchen, C_2H_5N und C_3H_7N, eliminiert werden (E2 und E3). Entsprechend werden die Peaks bei m/e 131 und m/e 117 registriert. Aus letzterem kann das Ion m/e 115 durch Verlust von Wasserstoff entstehen[42]. Das Bruchstück m/e 131 bildet durch Eliminierung von Äthylen und Acetylen die Fragmente m/e 1o3 und 77. Retro-Diels-Alder-Spaltung (E4) führt vom m/e 174 zum Ion bei m/e 7o [4o], das unter Abgabe von Äthylen (E6) das Fragment m/e 42 bildet, welches aber auch das Tochterion von m/e 84 sein kann (A4), das C_3H_6 (42u) abgespalten hat. Bei Verbindung **26** und **30** ist jeweils ein Peak bei m/e 44 zu finden, der aus dem Fragment m/e 174 unter H-Wanderung entsteht (E5). Das entsprechende metastabile Ion m* 11.2 (ber. 11.13) ist bei beiden Verbindungen vorhanden.

Die Bildung des Bruchstückes m/e 44 kann man aus m/e 7o durch Abspaltung von Acetylen formulieren, der entsprechende metastabile Peak fehlt jedoch.

Die Spaltung des aromatischen Äthers **26** erfolgt mit Bortribromid in Methylenchlorid unter Eiskühlung . Das entstandene Phenol N-[Methyl-(3,4-dihydroxyphenäthyl)]-4-phenylpiperidin (**24**) fällt als Hydrobromid an, das sich aus Äthanol/Äther umkristallisieren läßt.



24

Als Strukturbeweis dienen IR-, ^{1}H-NMR- und das Massenspektrum. Im IR-Spektrum zeigt das Auftreten einer breiten Bande von 36oo-32oo cm^{-1}, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbildung hervorgerufen wird, sowie das Fehlen der Bande bei 2835 cm^{-1} für die C-H-Valenzschwingung der Methoxygruppe[43] die vollständige Ätherspaltung.

Auch im ^{1}H-NMR-Spektrum, Abb.3, fehlen die Signale für die aromatischen Methoxygruppen. Die zwei Protonen der Hydroxylgruppen erscheinen bei 8.6-9.o ppm und sind mit CF_3COOD austauschbar. Zusammen mit der Methylen- und der Methingruppe werden die Protonen des Piperidinringes bei 1.6-4.o ppm registriert. Die Methylengruppe ergibt ein Dublett bei 1.16 ppm. Die chemische Verschiebung der aromatischen

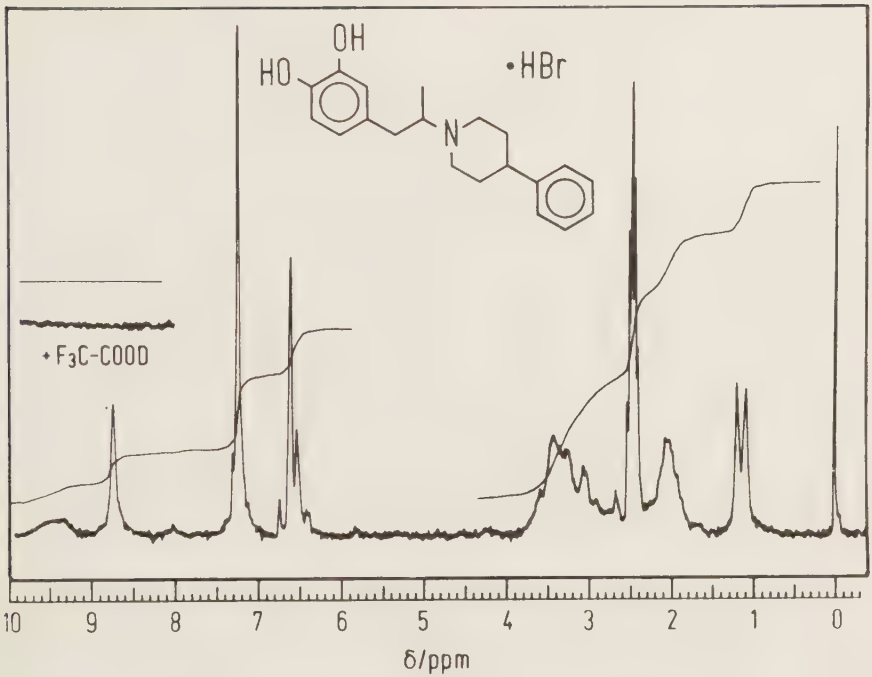
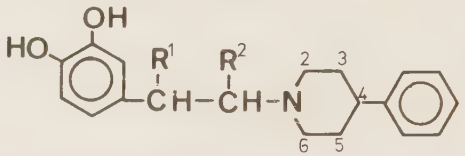


Abb. 3: 6o MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **24** (in [D_6]-DMSO)

Protonen ist ähnlich wie bei dem Dimethoxyderivat. Sie treten bei 6.4-6.9 ppm als Multiplett auf und die fünf Protonen des Phenylringes bei 7.o-7.6ppm.Das breite Signal bei 9-1o ppm entspricht dem aciden $\overset{+}{N}$-H-Proton, das mit CF_3COOD austauschbar ist. In Tab. 2 sind die ^{1}H-NMR-Daten von **24** und **27** zusammengefaßt.



	R^1	R^2	2-H,3-H, 4-H,5-H, 6-H,-CHR	-Ph	aromat. H	-OH	$\overset{+}{-}$N-H
24	H 1.6-4.0 (1)	CH_3 1.16 d^3(3) (J=6Hz)	1.6-4.0 m (11)	7.0-7.6 m (5)	6.4-6.9 m (3)	8.6-9.0 s (2)	9-10.0 s br. (1)
27	CH_3 1.37 d (3) (J=6Hz)	H 1.6-4.0 (1)	1.6-4.0 m (11)	7.1-7.4 m (5)	6.5-7.0 m (5)	4.8 s br. (2)	4.8 s br. (1)

Tab. 2: ^{1}H-NMR-Daten von **24** (in [D_6]DMSO) und **27** (in CD_3OD)

Der in Abb.4 dargestellte Massenabbau von Verbindung **24** ist im Schema 3 wiedergegeben. Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **24** und **27** erfolgt für den heterocyclischen Teil analog dem Schema 2. Der Basispeak wird bei beiden Verbindungen durch das Produkt der Oniumspaltung (A1) gebildet, welches wie in Schema 2 weiter zu den Ionen

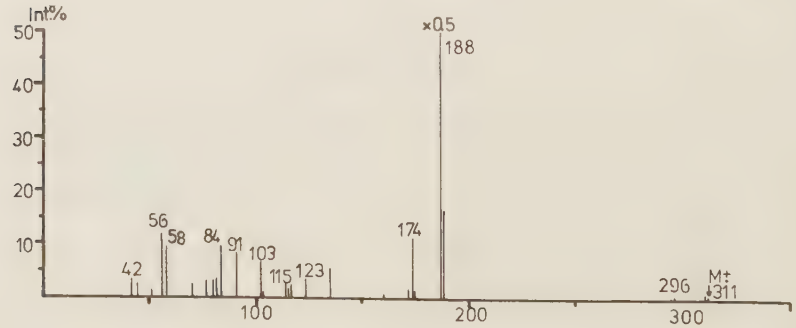
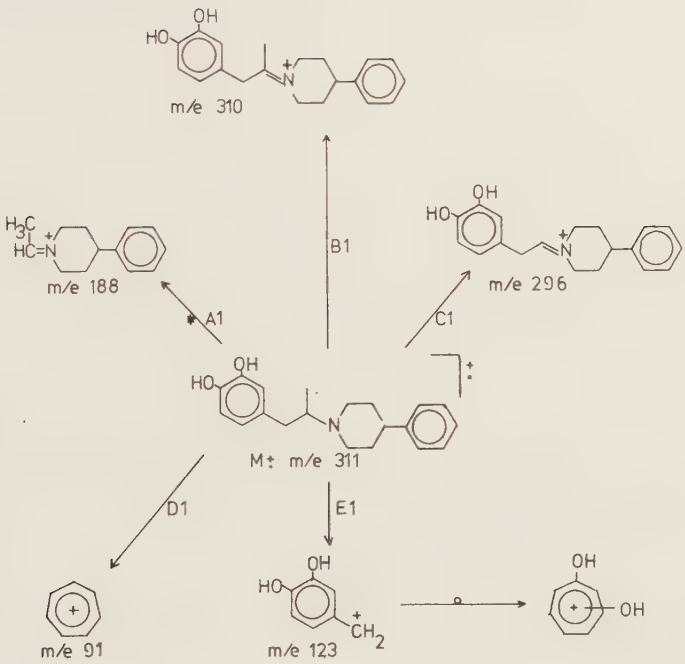


Abb. 4: Massenspektrum von **24**

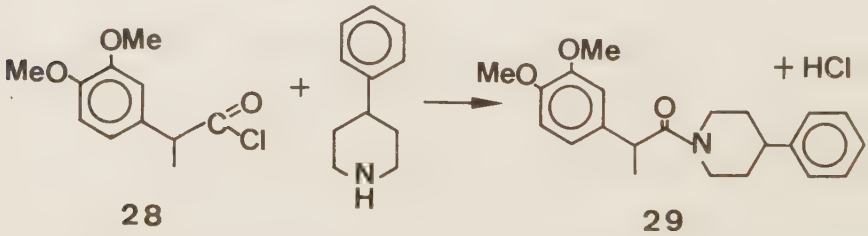


Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau von **24**

m/e 84 und 56 bzw. m/e 58 und 3o abgebaut wird. Die Intensität des Molpeaks liegt unter 1%. Die Intensität des $M-\overline{1}^{+}$-Ions (B1) ist bei beiden Verbindungen etwas größer. Ebenso kann durch Oniumspaltung (C1) das um 15 u verringerte Ion bei m/e 296 erhalten werden. Aus dem Molpeak entstehen durch Tropyliumspaltung (D1 und E1) einerseits das Tropyliumion m/e 91 und andererseits das Dihydroxytropyliumion m/e 123.

2.1.2. Substanzen mit β-ständiger Methylgruppe

Zur Herstellung des N-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-propyl]-4-phenylpiperidin Hydrobromids (**27**) wird ein anderer Syntheseweg als bei den Derivaten mit α-ständiger Methylgruppe benutzt. Der nach Shamma[44] mit Methyljodid in flüssigem Ammoniak C-alkylierte 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionsäureäthylester wird mit äthanolischer Kaliumhydroxidlösung hydrolysiert. Anschließend wird das aus der Carbonsäure mit Thionylchlorid gebildete 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionylchlorid (**28**) mit 4-Phenylpiperidin zum Säureamid **29** in siedendem Benzol unter Zustaz von Natriumcarbonat umgesetzt.

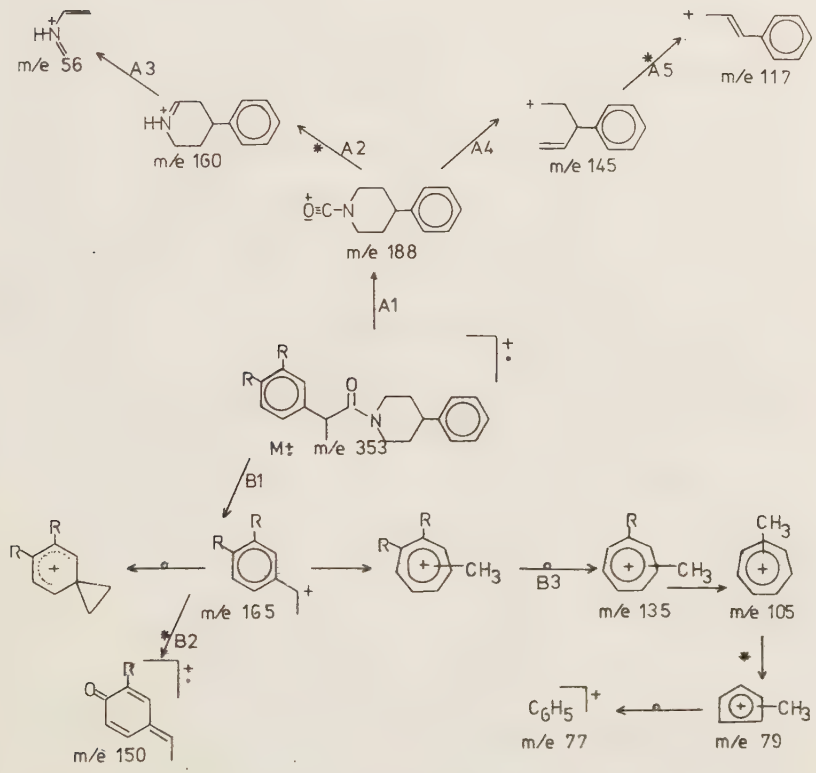


28 **29**

Der Strukturbeweis wird durch die spektroskopischen Daten aus dem IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektrum erbracht.

Die charakteristische IR-Amidbande ist bei 162o cm^{-1} zu finden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt erwartungsgemäß die Protonen der Methylgruppe als Dublett bei 1.5 ppm (J=6.5 Hz) und die Methoxygruppe bei 3.88 ppm überlagert von dem Methinproton und den neun Protonen des Piperidinringes (1.6-5.5 ppm). Die drei aromatischen Protonen werden als

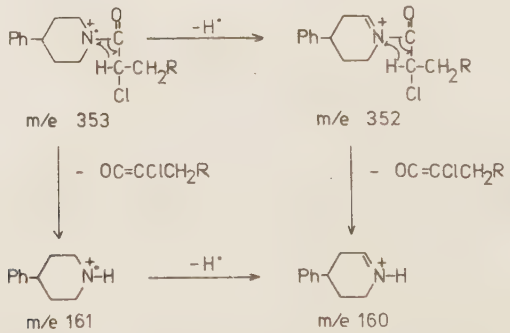
zentriertes Multiplett bei 6.9 ppm registriert und die fünf des Phenylringes bei 7.o-7.5 ppm.



Schema 4: Massenspektrometrischer Abbau von **29**

Im Schema 4 sind die wichtigsten Molekülfragmente des massenspektrometrischen Abbaus von **29** dargestellt. Das massenspektrometrische Aufspaltungsmuster unterstützt die angenommene Struktur. Der durch Tropyliumspaltung (B1)

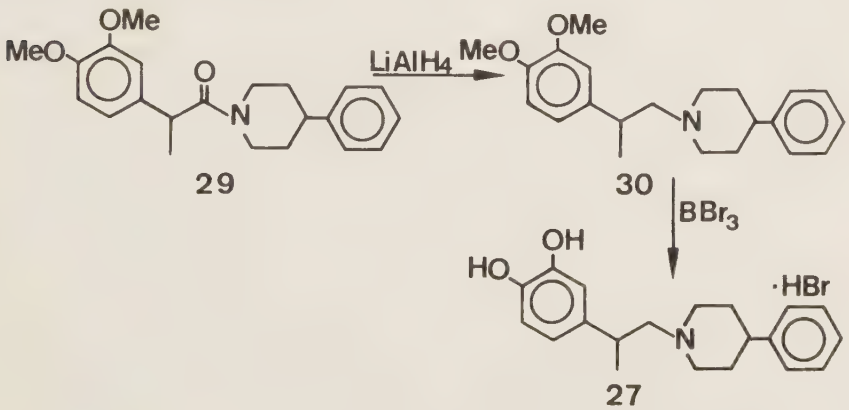
entstandene Basispeak m/e 165 liefert durch Abspaltung von Neutralteilchen (B3) wie Formaldehyd, Acetylen und Wasserstoff die Ionen m/e 135,1o5,79 und 77. Außerdem kann aus ihm das Fragment m/e 15o durch Abspaltung eines Methylradikals gebildet werden, was durch den metastabilen Übergang bei 136.4 (ber. 136.36) bewiesen wird. Das Produkt der Oniumspaltung m/e 188 kann zum Ion bei m/e 16o durch CO-Eliminierung (A2) führen, welches durch Retro-Diels-Alder-Spaltung (A3) das stickstoffhaltige Bruchstück m/e 56 ergibt. Die Bildung der Bruchstücke m/e 16o und 161 kann man auch aus dem Molpeak m/e 353 über einen viergliedrigen Übergangszustand formulieren[45].



Das Oniumspaltprodukt kann, wie Duffield und Djerassi[46] berichten, durch C-N-Spaltung im Ring und β-H-Wanderung (A4) HNCO als Neutralteil abspalten, es entsteht ein Ion mit m/e 145. Die Bildung des Ions m/e 117 durch Abspaltung von Äthylen (A5) aus m/e 145 wird durch den metastabilen Peak bei 94.4 (ber. 94.41) gesichert. Wie in Schema 2 dargestellt, stabilisiert sich das Ion m/e 117 durch Abgabe von Wasserstoff. Die durch Tropyliumspaltung und zweifache

Elimination von Formaldehyd entstehenden Ionen m/e 151, 121, und 91 (Schema 1) werden mit geringer relativer Intensität registriert.

Das Säureamid **29** wird in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid im Überschuß zum N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propyl]-phenylpiperidin (**30**) reduziert, und anschließend werden die Methoxygruppen mit Bortribromid abgespalten. Man erhält N-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-propyl]-4-phenyl-piperidin Hydrobromid (**27**).



Die gebildeten tertiären Amine **30** und **27** sind durch die Daten aus Elementaranalyse, IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren charakterisiert. Das Fehlen der Säureamidbande im IR-Spektrum von **30** beweist die vollständige Reduktion. Bei Verbindung **27** zeigt die breite Bande bei 3600-3200 cm^{-1} die OH-Valenzschwingung des Phenols.

Die ^{1}H-NMR-Daten von Verbindung **30** sind Tab.1 und von

Verbindung **27** Tab.2 zu entnehmen. Der massenspektrometrische Abbau von **30** ist im Schema 2 und von **27** im Schema 3 dargestellt.

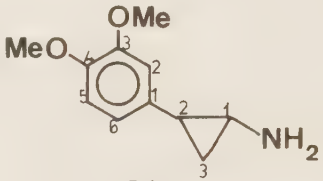
2.2. Synthese von trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylaminderivaten

2.2.1. Synthese von trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin (**31**)

Schon 1952 wurde die Synthese des trans-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamins (**31**) von Burger und Fitchett[47] beschrieben; spektroskopische Daten sind nicht angegeben. Die Autoren gehen von 3,4-Dimethoxystyrol aus, das sie mit Diazoessigsäureäthylester umsetzen. Das Isomerengemisch des Esters wird nach der Hydrolyse durch fraktionierte Kristallisation getrennt. Die mit 29% Ausbeute erhaltene trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylcarbonsäure wird einem Curtius-Abbau unterworfen. Die Ausbeute an Amin ist gering ($< 2o\%$), auch wenn man einen modifizierten Curtius-Abbau verwendet[48].

Ein neuer Syntheseweg wurde zur Darstellung von **31** wegen der komplizierten Isomerentrennung und der geringen Aminausbeute benutzt. Nach Mende et al.[49] können α, β -ungesättigte Carbonylverbindungen in ihre korrespondierenden Cyclopropyl-Ketone und -Ester überführt werden. Analog wurde zu einer ätherischen Lösung von 3,4-Dimethoxyzimtsäureäthylester, hergestellt nach einer Vorschrift von Fulton und Robinson[5o], und Palladiumacetat als Katalysator Diazomethan-Lösung unter Rühren zugetropft. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird destilliert. Man erhält ein klares, gelbes Öl, das mit 91% Ausbeute auskristalli-

siert. Der Ester wird alkalisch verseift, über das Acid[48], Isocyanat, Hydrochlorid in das trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin (**31**) überführt.



31

Da Verbindung **31** Ausgangspunkt für die Verbindungen **32 - 36** ist, werden zur Sicherung der Struktur die spektroskopischen Daten angegeben.

Das IR-Spektrum zeigt von 3670-3100 cm^{-1} die breite Absorptionsbande für die N-H-Valenzschwingung der Aminogruppe. Bei 3070 cm^{-1} ist die unsymmetrische C-H-Valenzschwingung der CH_2-Gruppe des Cyclopropanringes zu erkennen[51], die auch bei anderen Cyclopropanderivaten vorhanden ist, teilweise aber mit geringer Intensität. Lediglich bei Verbindung **33** sind alle C-H-Valenzschwingungen von der assoziierten O-H-Valenzschwingung des Phenols verdeckt. Von 3030-2835 cm^{-1} werden Absorptionsbanden, die durch weitere C-H-Valenzschwingungen hervorgerufen werden, registriert. Die Ringschwingung des Aromaten findet man bei 1600, 1580, 1505, 1450 cm^{-1}. Die Absorptionsbande bei 1020-1005 cm^{-1}, hier 1020 cm^{-1}, ist nach Bellamy[52] der Gerüstschwingung des Cyclopropans zuzuordnen. Da in diesen Bereich auch die symmetrische =C-O-C-Valenzschwingung der

Methoxygruppen fällt[53], ist eine eindeutige Zuordnung nicht durchführbar. Die Entscheidung ob es sich um das trans- oder cis-Isomer handelt, ist IR-spektroskopisch nicht möglich.

Aussagen über die Stereochemie ergibt zunächst der Literaturbezug. Unter Einhaltung der in der Literatur[48] angegebenen Reaktionsbedingungen entsteht aus der trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylcarbonsäure bei einem Curtius-Abbau des trans-Amin **31** .

Die stereochemische Reinheit wird über das ^{13}C-Kern-resonanzspektrum ermittelt (Abb. 6). Das C-Atom der Methylengruppe, C-3, erscheint bei höchstem Feld bei 17.94 ppm als Triplett. Das Kohlenstoffatom,C-2, bei 26.12 ppm bildet ein Dublett; ebenso das Kohlenstoffatom in Nachbarschaft zur Aminogruppe, C-1, bei 34.83 ppm. Die Methoxygruppen liefern im "off resonance" Spektrum 2 Quartetts bei 55.93 und 56.12 ppm. Die Zuordnung der aromatischen Kohlenstoffatome kann man analog zu dem 3,4-Dimethoxyphenäthylamin[54] treffen. Dem Dublett bei 11o.28 ppm entspricht C-(2), dem bei 111.84 ppm C-(5) und dem bei 117.69 ppm C-(6). Die quartären C-Atome werden als Singuletts registriert: C-(1) bei 135.21, C-(4) bei 147.35 und C-(3) bei 149.o9 ppm.

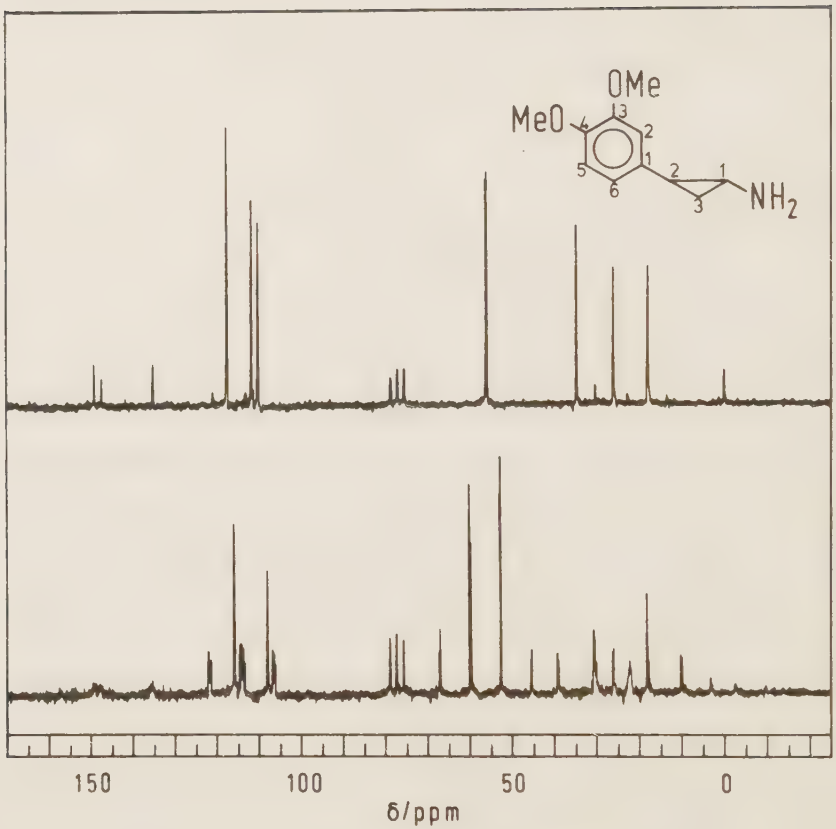


Abb. 6: 2o MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **31** (in $CDCl_3$)
unten: "off-resonance" entkoppelt
oben : breitbandentkoppelt

Die eindeutige Aussage, daß bei der Synthese von **31** nur das trans-Isomer entstanden ist, gelingt aufgrund der Analyse der 1oo MHz-^{1}H-NMR-Spektren (Abb. 5). Abb. 5(A) zeigt erwartungsgemäß die Dreiringprotonen bei hohem Feld,

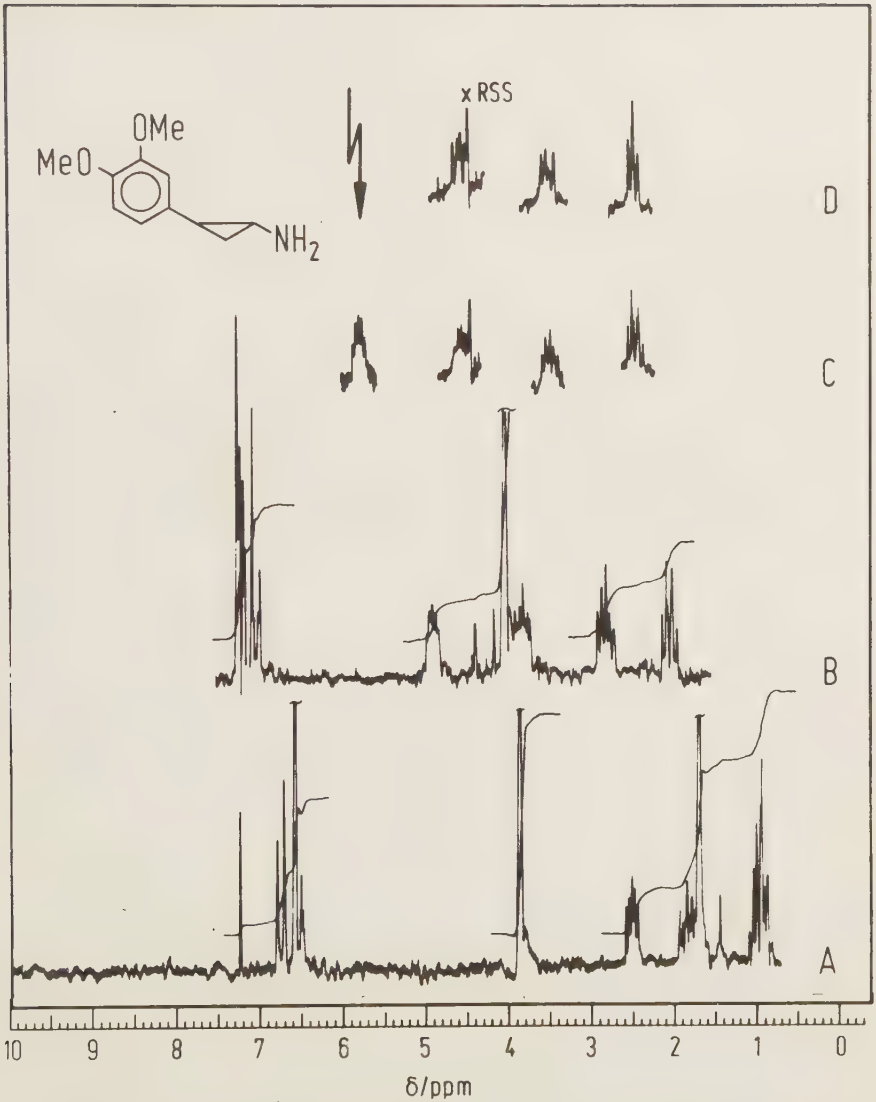


Abb. 5: 1oo MHz-^{1}NMR-Spektrum von **31** (in $CDCl_3$)

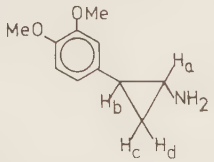
A: 22 mg **31**
B: A + ca. 8 mg $Eu(fod)_3$; M_K/M_S = o.o7
C: A + ca. 27 mg $Eu(fod)_3$; M_K/M_S = o.23
D: Doppelresonanzexperiment mit C
(xRSS = Radiostörsender)

was durch die magnetische Anisotropie des Cyclopropanringes aufgrund eines Ringstroms erklärt wird[55]. Bei o.8-1.2 ppm wird die Methylengruppe am C-3 als Multiplett registriert, bei 1.6-2.o ppm das Proton am C-2 und bei 2.3-2.6 ppm das Proton am C-1 jeweils als Multiplett. Eine Konfigurationsbestimmung über die Kopplungskonstanten ist wegen der Komplexität des Aufspaltungsmusters nicht möglich.

Mit Hilfe des paramagnetischen Verschiebungsreagenzes $Eu(fod)_3$ - siehe Abb.5 (B und C) - können die Signalgruppen auseinandergezogen werden. Als starke Lewis-Säure bildet $Eu(fod)_3$ mit der Aminogruppe einen Koordinationskomplex, der zu einer verschieden starken Feldverschiebung und damit zur Trennung der vier Protonen des Dreirings führt.

Durch schrittweise Zugabe von $Eu(fod)_3$ kann man die Zuordnung der Dreiringprotonen treffen: H_a, in α-ständiger Position zur Aminogruppe, wird am stärksten nach tiefem Feld verschoben (Tab.3).

Durch Doppelresonanz - Abb.5 (D) - wird das Spektrensystem vereinfacht. Das Multiplett des Protons am C-1 wird mit dem Zusatzfeld $\vec{H}_2$ bestrahlt, das Spektrum vereinfacht sich zu einem AMX-System. Von den zu erwartenen zwölf Linien sind elf deutlich erkennbar.- Für die Protonen des Cyclopropanmoleküls sind drei Kopplungskonstanten charakteristisch: J_{cis}, J_{trans}, J_{gem}. Die cis-Kopplung in Cyclo-



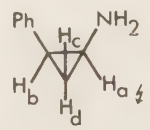
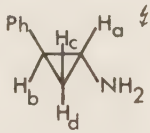
	H_a	H_b	H_c	H_d
2o mg **31**	2.45	1.85	o.95	o.95
	1.3	1.o	o.6	o.95
31 +Eu(fod)$_3$ M_K/M_S = o.o5	3.75	2.85	1.55	1.9o
	1.35	1.1	o.6	1.o
31 +Eu(fod)$_3$ M_K/M_S = o.1	5.1	3.95	2.15	2.9o
	$-NH_2$	aromat. H	$-OCH_3$	
2o mg **31**	1.69	6.7	3.86	
	5.41	o.4	o.o8	
31 +Eu(fod)$_3$ M_K/M_S = o.o5	7.1	7.1	3.94	
	5.55	o.1	o.1	
31 +Eu(fod)$_3$ M_K/M_S = o.1	12.65	7.2	4.o4	

Tab. 3: Die Änderung der chemischen Verschiebung ([δ] ppm) durch Zugabe von Eu(fod)$_3$

propanderivaten - meist 8 Hz - ist immer größer als die trans-Kopplung, meist 5 Hz[56], während für die geminale Kopplungskonstante ein Betrag von 4.5 Hz in der Literatur[57] angegeben ist.

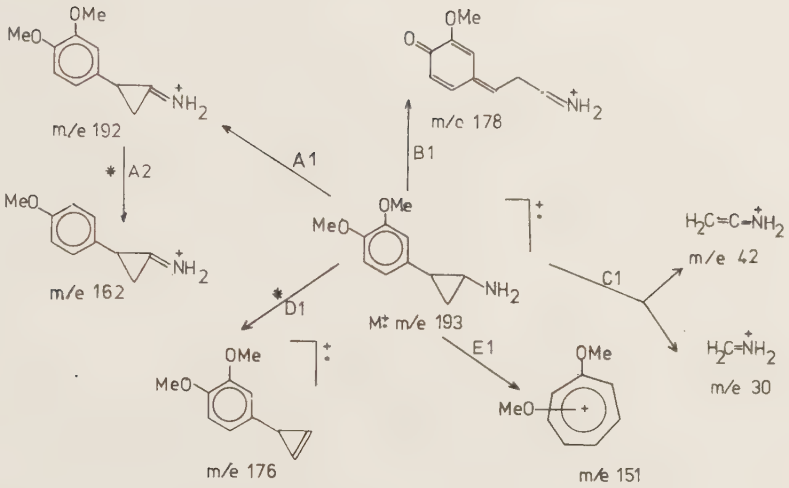
Unter Berücksichtigung der literaturbekannten Beträge für die Kopplungskonstanten ($J_{cis} \gg J_{gem} \gtrless J_{trans}$) am Dreiring und der entfernungsabhängigen paramagnetischen Ver-

schiebung trifft man die Zurodnung für die Cyclopropanprotonen der trans- und der cis-Form im entkoppelten Spektrum (Abb. 5D).

	H_c $J_{trans} + J_{gem}$ 1o.8 Hz	H_d $J_{cis} + J_{trans}$ 14.4 Hz	H_b $J_{cis} + J_{trans}$ 14.4 Hz
	H_d $J_{cis} + J_{gem}$ 14.4 Hz	H_b $J_{cis} + J_{trans}$ 14.4 Hz	H_c $J_{trans} + J_{gem}$ 1o.8 Hz

Beim Vergleich der experimentellen mit den theoretischen Daten stellt man nur für die trans-Form Übereinstimmung fest. Am stärksten nach tiefem Feld ist das H_d-Proton verschoben, das eine cis- und eine geminale Kopplungskonstante besitzt. Es wird als das erste Quartett des AMX-Systems mit einer Signalbreite von 15.5 Hz registriert. Bei etwas höherem Feld erscheint das H_b-Proton ebenso als Quartett ($J_{cis} + J_{trans}$ = 15 Hz). Bei höchstem Feld tritt das H_c-Proton auf, nicht - wie erwartet - als Quartett sondern als Triplett, da $J_{trans} = J_{gem}$ ist. Auch die Signalbreite von 1o Hz stimmt mit dem theoretisch berechneten Wert überein.

Aufgrund der ^{1}H-NMR-Daten und der angegebenen Reaktionsbedingungen[48)] ist die trans-Form bewiesen für Verbindung **31** und für die aus **31** synthetisierten Substanzen **32 - 36**.

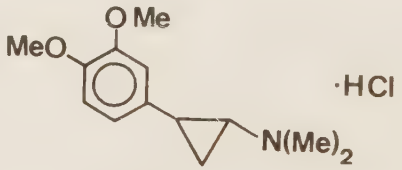


Schema 5: Massenspektrometrischer Abbau von **31**

Das Fragmentierungsschema von **31** (Schema 5) sei kurz erläutert. Durch die Oniumspaltung (A1 und B1) kommt man zu den Bruchstücken $M-\overline{1}^{+}$ bei m/e 192 und $M-\overline{15}^{+}$ bei m/e 178. Aus dem Fragment m/e 192 kann durch Eliminierung von Formaldehyd (A2) der Basispeak m/e 162 entstehen, was durch den metastabilen Übergang bei 136.5 (ber. 136.69) gesichert ist. Oniumspaltung unter H-Wanderung (C1) führt zu den Ionen $C_2H_4\overline{N}^{+}$ bei m/e 42 und $CH_4\overline{N}^{+}$ bei m/e 3o. Aus dem Molekülion m/e 193 läßt sich die Abspaltung von Ammoniak (D1) formulieren, man erhält m/e 176. Weiterhin findet Tropyliumspaltung mit H-Wanderung (E1) und deren Folgereaktionen (siehe Schema 1) statt.

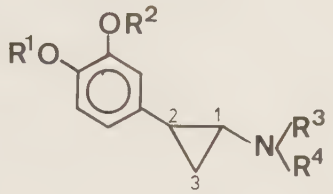
2.2.1.1. Alkylierung von **31**

Durch Modifizierung der von Burger und Yost[31] angegebenen Leuckart-Wallach-Reaktion erhält man trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyldimethylamin mit 41% Ausbeute. Die angegebene Reaktionszeit wird auf 9 h verkürzt, und die Temperatur auf 6o-8o°C gesenkt. Das Hydrochlorid **32** wird mit ätherischer Salzsäure ausgefällt und aus Äther umkristallisiert.



32

Das IR-Spektrum zeigt deutlich durch das Fehlen der breiten Absorptionsbande bei 367o-31oo cm^{-1} die vollständige Alkylierung der Aminogruppe. Auch im ^{1}H-NMR-Spektrum ist kein Signal für die mit D_2O austauschbare Aminogruppe vorhanden. Bei 2.39 ppm findet man stattdessen ein scharfes Singulett, das der Dimethylaminogruppe entspricht. Die Methylengruppe des Cyclopropylringes ist gegenüber der Verbindung **31** (siehe Tab.4) etwas zu tieferem Feld verschoben. Die beiden Methinprotonen fallen als Multiplett bei 1.6-2.2 ppm zusammen. Die chemische Verschiebung und das Aufspaltungmuster der Methoxy- und der Aromaten- Protonen sind bei **32** und **31** nahezu identisch.



	1-H	2-H	3-H	R^3	R^4	$R^1=R^2$	aromat. H
31	2.3-2.6 m (1)	1.6-2.0 m (1)	0.8-1.2 m (2)	H 2.3-2.6 s (2)		$-CH_3$ 3.87 d (6)	6.5-6.9 m (3)
32	1.6-2.2 m (2)		0.7-1.4 m (2)	$-CH_3$ 2.39 s (6)		$-CH_3$ 3.85 d (6)	6.5-7.0 m (3)
33	2.6-3.0 m (1)	2.2-2.6 m (1)	1.0-1.7 m (2)	H 4.5-5.3 s br. (4)			6.5-7.0 m (3)
34	2.5-3.3 m (2)		1.0-2.2 m (2)	$-CH_3$ 2.86 s (6)		Ac 2.25 s (6)	6.8-7.2 m (3)
35	1.8-3.3 m (2)		0.6-1.7 m (2)	H 5.0-6.3 m (1)	Ac 1.76 s (3)	$-CH_3$ 3.85	6.8 mc(3)
36	2.7-3.1 m (1)	1.8-2.2 m (1)	0.9-1.4 m (2)	H 8.52 d br.(2) (J=5Hz)	$-CH_2$ 3.47 s(2) Ph 7.45 s(5)	$-CH_3$ 3.83 d (6)	6.7-7.1 m (3)

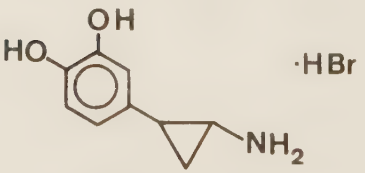
Tab. 4: ^{1}H-NMR-Daten von **31 - 36**

Der Massenabbau von **32** erfolgt analog zum Schema 5. Lediglich ist der Abbauweg D1 nicht zu beobachten; stattdessen kann man das aus dem Molpeak m/e 221 durch Verlust von C_3H_7N (57u) entstandene Ion m/e 164 formulieren. Aus dem Fragment m/e 206 (81) kann durch Kohlenmonoxid-Eliminierung

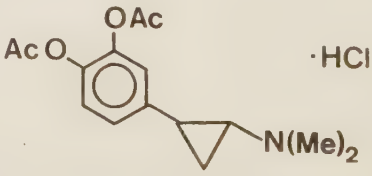
m/e 178 entstehen, was durch den metastabilen Peak m* 163 (ber. 163.09) bewiesen wird. m/e 42 entsteht durch Oniumspaltung und Wasserstoffverlust, was ebenfalls durch einen metastabilen Peak bei 8 (ber. 8.02) bestätigt wird. Durch Oniumspaltung mit anschließender H-Wanderung (C1) kommt man zu dem Basispeak m/e 70 oder zu dem Bruchstück m/e 58 (Schema 6).

2.2.1.2. Ätherspaltung und Acetylierung von **31** bzw. **32**

Die Abspaltung der Methoxygruppen von **31** erfolgt wie bei Verbindung **26**. Man erhält das oxidationsempfindliche trans-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-cyclopropylamin Hydrobromid (**33**). Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten sind Tab.4 zu entnehmen. Der massenspektrometrische Abbau erfolgt als 3,4-Dihydroxyphenol entsprechend dem Schema 3 und als 2-Phenylcyclopropylamin analog zu dem Schema 5. Aufgrund aller spektroskopischen Daten kann die Struktur als gesichert angenommen werden.



33

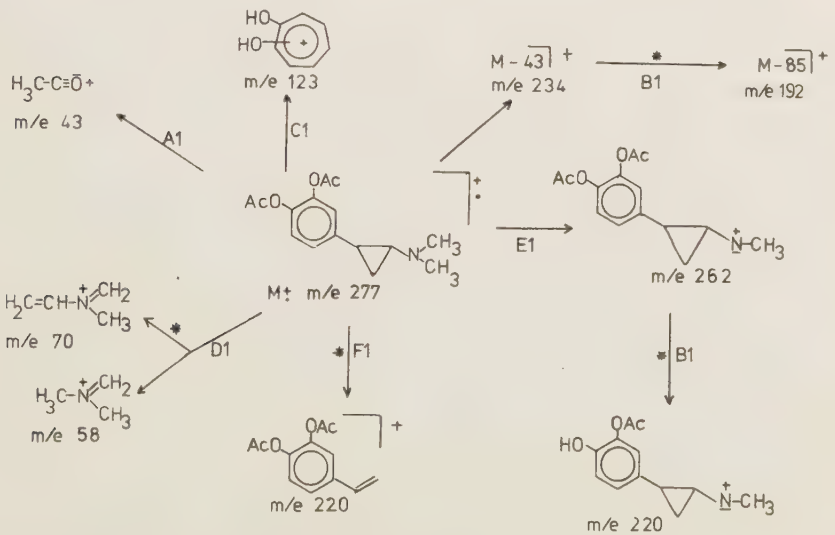


34

Das aus Verbindung **32** hergestellte Phenol wird ohne vorherige Reinigung mit Acetanhydrid bei Raumtemperatur verestert.

Das entstandene trans-2-(3,4-Diacetoxyphenyl)-N,N-dimethylcyclopropyl Hydrochlorid (**34**) zeigt im IR-Spektrum die Estercarbonylbande bei 1770 cm^{-1}. Die ^{1}H-NMR-Daten sind in Tab.4 angegeben.

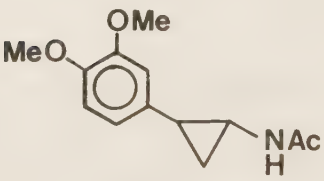
Das Massenspektrum von **34** - Schema 6 - zeigt das für Acetylgruppen charakteristische Ion m/e 43 (A1) und die Abspaltung von Keten (B1) aus Fragmentionen. Durch Tropyliumspaltung (C1) wird das Fragment m/e 123 gebildet. Der Basispeak m/e 70 entsteht durch Oniumspaltung und H-Wanderung (D1), ebenso m/e 58. Aus dem Molpeak m/e 277 wird nach Abspaltung eines Methylradikals (m/e 262) (E1) Keten eliminiert (m/e 220) (B1). m/e 220 kann aber auch direkt aus dem Molpeak durch Abspaltung von C_3H_7N als Neutralteil entstehen (F1).



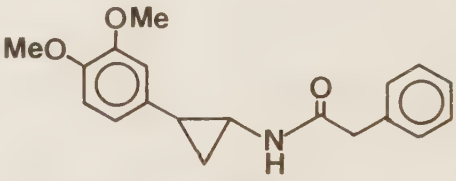
Schema 6: Massenspektrometrischer Abbau von **34**

2.2.1.3. Säureamidbildung von **31**

Zur Synthese von N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-acetamid (**35**) und N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylacetamid (**36**) wird wie bei der Herstellung von **29** verfahren. **35** wird aus Äthanol und **36** aus Ligroin umkristallisiert.



35



36

Die IR-Spektren der Verbindungen **35** und **36** zeigen deutlich die Amidbande im Bereich 1630-1650 cm^{-1}. Die ^{1}H-NMR-Daten der Amide **35** und **36** sind in Tab.4 zusammengestellt. Das in Abb.7 dargestellte ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **36** zeigt das acide N-H-Proton bei 8.52 ppm als breites Dublett (J = 5 Hz). Die Methylengruppe in Nachbarschaft zum Aromaten und zur Carbonylgruppe wird als Singulett bei 3.47 ppm registriert, während die fünf Protonen des Phenylringes als breites Singulett bei 7.45 ppm erscheinen. Alle anderen Signale entsprechen bis auf geringe Abweichungen denen der Ausgangsverbindung **31** .

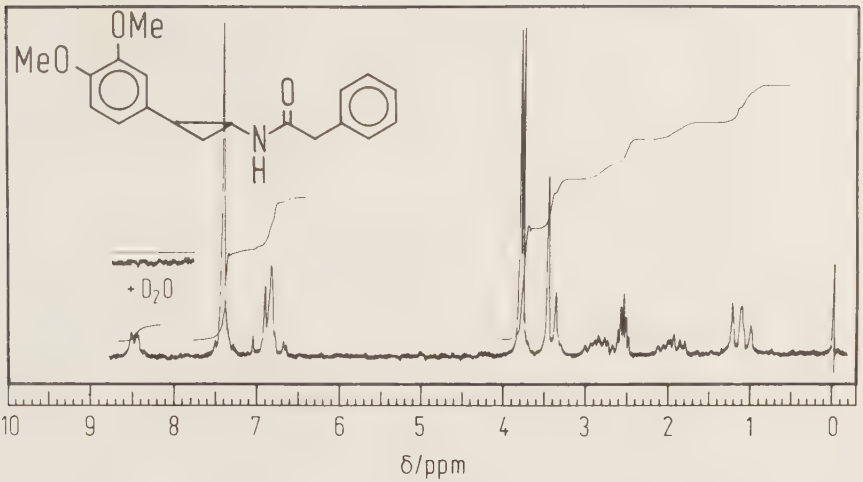
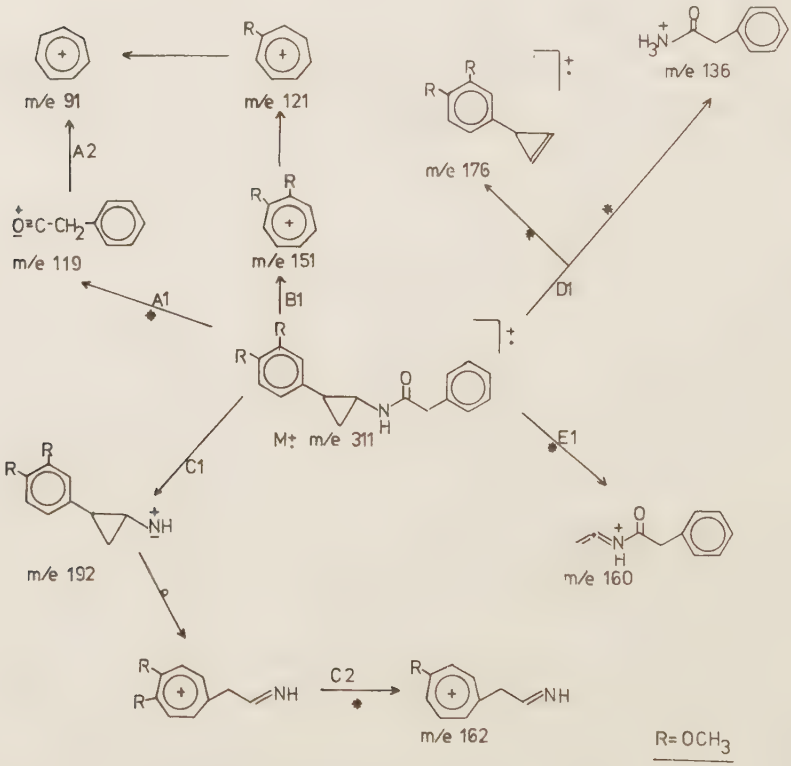


Abb. 7: 6o MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **36** (in [D_6]DMSO)

Der massenspektrometrische Abbau von Verbindung **35** und **36** (Schema 7) ist gekennzeichnet durch eine bevorzugte McLafferty-Umlagerung (D1), die jeweils zum Basispeak m/e 176 führt. Die metastabilen Peaks bei 132 (ber. 131.81) für **35** und bei 1oo (ber. 99.6o) für **36** beweisen diese Fragmentierung. Die Bildung von protoniertem Acetamid bzw. protoniertem 2-Phenylacetamid durch McLafferty-Reaktion unter doppelter H-Umlagerung[58] führt zu den Ionen m/e 6o bzw. m/e 136, die mit geringer relativer Intensität registriert werden. Die Bildung der Bruchstücke m/e 119 und 151 und deren Folgereaktionen ist schon bei Verbindung **29** (Schema 4) erläutert worden. Durch α-Spaltung (C1) entsteht das Fragmention m/e 192, das durch Verlust von Form-

aldehyd (C2) das Ion m/e 162 ergibt. Der Übergang von m/e 192 zu m/e 162 wird durch Registrierung eines metastabilen Peaks bei m/e 136 (ber. 136.69) bestätigt. Durch Oniumspaltung und H-Wanderung (E1), die bei Verbindung durch einen metastabilen Peak bei m/e 82 (ber. 82.32) gesichert ist, entsteht der Peak m/e 16o.

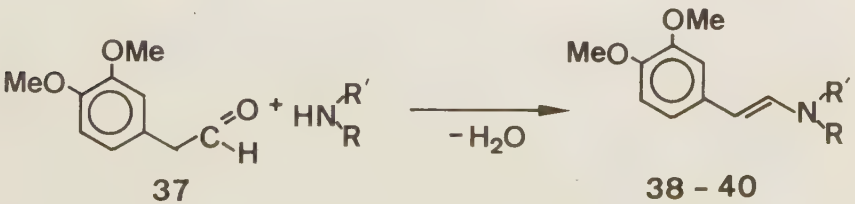


Schema 7: Massenspektrometrischer Abbau von **36**

2.2.2. Synthese von heterocyclischen Stickstoffderivaten mit 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin-grundgerüst

2.2.2.1. Enaminbildung

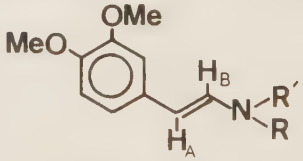
Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen, aufwendigen Methoden zur Synthese des 3,4-Dimethoxyphenylacetaldehyds (**37**) (z.B. über ein Epoxid[59] oder eine Glycidestersynthese nach Darzens[60]) kann der Aldehyd durch Reduktion des 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorids in guter Gesamtausbeute hergestellt werden. Analog zur Vorschrift nach Mosettig[61] wird die Rosenmund-Reaktion durchgeführt. Bei der Reduktion ohne Chinolin-Schwefel-Gemisch als Bremsmittel wird ausschließlich 3,4-Dimethoxytoluol gebildet, während man durch Zusatz des Bremsmittels das gewünschte Produkt mit 80% Ausbeute erhält. Chemisches Verhalten, Elementaranalyse und spektroskopische Eigenschaften weisen das erhaltene Produkt als die gesuchte Verbindung **37** aus. Nach folgendem Reaktionsschema lassen sich die Enamine **38**, **39** [62] und **40** [63] aus Verbindung **37** in guten Ausbeuten darstellen:



37 **38 - 40**

	R	R´
38	$-CH_2-CH_2-\underset{\underset{Ph}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-$	
39	$-CH_2-CH_2-\underset{\underset{Ph}{|}}{N}-CH_2-CH_2-$	
40	Me	Me

Die erhaltenen Enamine sind durch Daten aus Elementaranalyse, IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren charakterisiert. Die Infrarotspektren von **38 - 40** zeigen deutlich, daß die C=C-Valenzschwingung im Bereich 1630-1635 cm^{-1} zu niedriger Frequenz aufgrund der Konjugaten mit den Aromaten verschoben ist. Die Analyse der ^{1}H-NMR-Daten - in Tab.5 zusammengefaßt - ergibt, daß es sich um die trans-Verbindungen handelt ($J_{AB} \approx 14$ Hz).



	R	R´	H_B	H_A	$-OCH_3$	aromat.H
38	$-H_2C-CH_2-\underset{\underset{Ph}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-$	1.5-3.2 m (9) 7.32 mc(5)	6.57 d (1) (J_{AB}=14.0Hz)	5.38 d (1)	3.84 d (6)	6.75 mc(3)
39	$-H_2C-CH_2-\underset{\underset{Ph}{|}}{N}-CH_2-CH_2-$	3.2 s br.(8) 6.8-7.5 m (5)	6.60 d (1) (J_{AB}=14.5Hz)	5.45 d (1)	3.86 d (6)	6.6-6.8 m (3)
40	$-CH_3$ 2.7 s (3)	$-CH_3$ 2.7 s (3)	6.58 d (1) (J_{AB}=14.3Hz)	5.09 d (1)	3.8 d (6)	6.5-7.0 m (3)

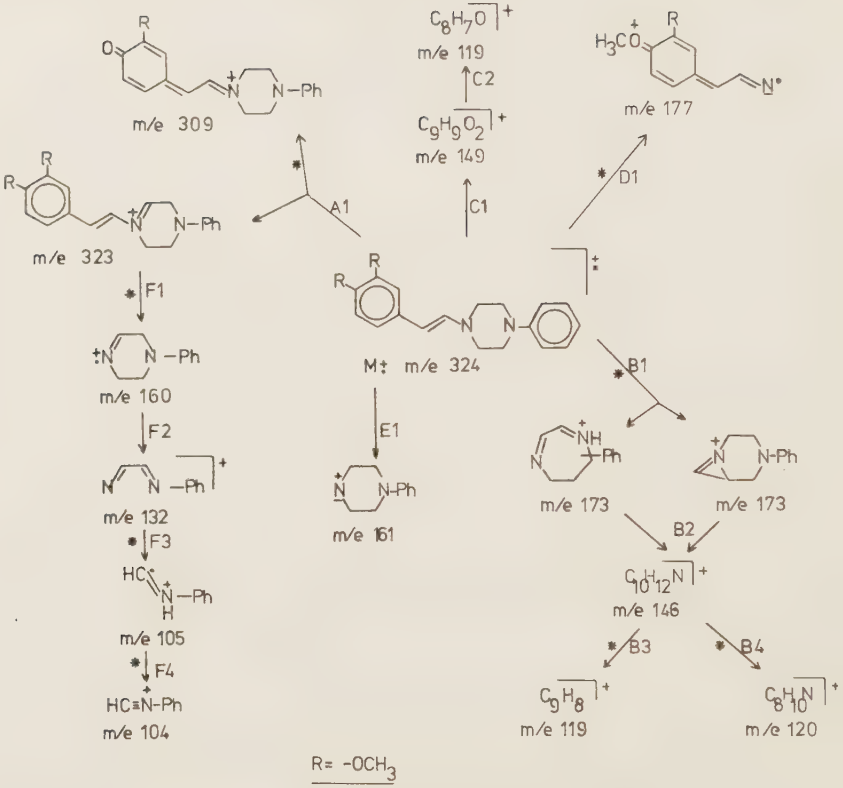
Tab. 5: ^{1}H-NMR-Daten von **38-40** (in $CDCl_3$)

Das massenspektrometrische Verhalten wird am Beispiel von Verbindung **39** im Fragmentierungsschema 8 erläutert. Das Molekülion m/e 324 bildet den Basispeak. Aus ihm entsteht durch Verlust eines Methylradikals (A1) das Fragmention m/e 3o9 mit dem metastabilen Peak bei 294.5 (ber. 294.69) (Tab.6).

m_1^+	m_2^+	$m_{ber.}$	$m_{gef.}$
324	3o9	294.69	295
324	177	96.69	97
324	173	92.37	92
323	16o	79.26	79
146	12o	98.63	99
146	119	96.99	97
1o5	1o4	1o3.o1	1o3

Tab. 6: Metastabile Peaks im Massenspektrum von **39**

Ebenso wird durch Oniumspaltung (A1) das Bruchstück m/e 323 gebildet, das mit geringer Intensität registriert wird. Oniumspaltung mit H-Wanderung (B1) führt zu dem Ion m/e 173, das unter Ringerweiterung als Diazepin oder durch Cyclisierung als Azirin formuliert werden kann. Aus dem Fragment m/e 173 kann zweimal HCN (27u) (B2 und B3) oder erst HCN und dann Acetylen (B2 und B4) eliminiert werden. Durch Tropyliumspaltung (C1) kann das Bruchstück m/e 149 gebildet werden[64], das wiederum durch Verlust von Formaldehyd m/e 119. C-N-Spaltung im Piperazinring (D1) führt zu dem Radikalion m/e 177, während C-N-Spaltung an der Ethendiyl-



Schema 8: Massenspektrometrischer Abbau von **39**

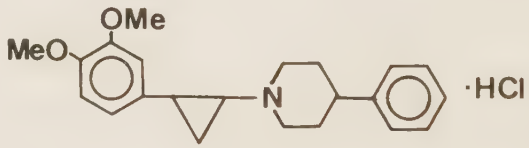
Seitenkette (E1) zum Phenylpiperazin-Ion m/e 161 führt. Die m/e 160 -Bildung aus dem M-1 $^{+}$ unterliegt weiteren Folgereaktionen: Verlust von Äthylen (F2), HCN (F3) und von einem Wasserstoffradikal (F4).

Auffallend im Massenspektrum von **39** sind die häufig vorkommenden, doppelt positiv geladenen Ionen, z.B. m/e 161.5,

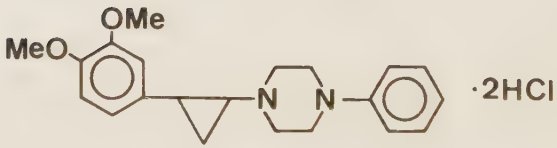
154.5, 88.5 und 86.5, die dem halben m/e-Wert der einfach geladenen Fragmentionen entsprechen; dies ist ein zusätzlicher Hinweis auf das Vorhandensein einer aromatischen N-haltigen Verbindung.

2.2.2.2. Cyclopropanierung

Die Enamine **38** und **39** werden in Dioxan und Äther gelöst. Unter Kühlung wird Palladiumacetat und ätherische Diazomethanlösung hinzugefügt. Die Cyclopropanderivate werden durch präp. D. C. isoliert. Die freien Basen werden aus ätherischer Salzsäure ausgefällt und aus Äther umkristallisiert; man erhält N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-4-phenylpiperidin Hydrochlorid (**41**) bzw. N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-4-phenylpiperidin Dihydrochlorid (**42**).



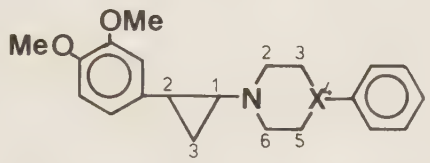
41

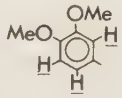


42

Das IR-Spektrum zeigt durch das Fehlen der Bande der C=C-Valenzschwingung bei 1630 cm^{-1}, daß eine vollständige Reaktion stattgefunden hat. Die wenig intensive Bande bei 3070-3080 cm^{-1} und die bei 1020 cm^{-1} weisen auf einen Cyclopropanring hin.

Die ^{1}H-NMR-Daten (Tab. 7) unterstützen die Struktur von **41** und **42** . Die Protonen des Dreirings sind von den aliphatischen Protonen des Heterocyclus überlagert, so daß bei den Salzen keine Aussage über die Stereoisomerie gemacht werden kann (siehe Abb. 8).



	1-[1-H,2-H,3-H],2-H, 3-H,4-H,5-H,6-H	$-OCH_3$		-Ph	$\overset{+}{N}$-H
41	X=CH 1.1-3.8 m (13)	3.83 s (6)	6.4-7.o m (3)	7.28 mc (5)	13-14 s (1)
42	X=N o.8-4.8 m (12)	3.85 s (6)	6.4-6.9 m (3)	7.1-7.6 m (5)	o.8-4.8 m (2)

Tab. 7: ^{1}H-NMR-Daten von **41** und **42** in $CDCl_3$

Anhand der Massenspektren von **41** und **42** ist für den heterocyclischen Teil eine Fragmentierung anzunehmen, die den entsprechenden Enaminen **38** und **39** ähnelt. Da der Abbau des 4-Phenylpiperidins (Schema 2) schon erläutert worden ist, soll hier auf das massenspektrometrische Verhalten von **42** näher eingegangen werden. Entsprechend um 14 u ($-CH_2$) höher treten alle wichtigen Fragmentionen von **39** auch bei **42** auf (Schema 8). Nur die Tropyliumspaltung (C1) führt bei **42** zu dem Ion m/e 151 und dessen Folgepro-

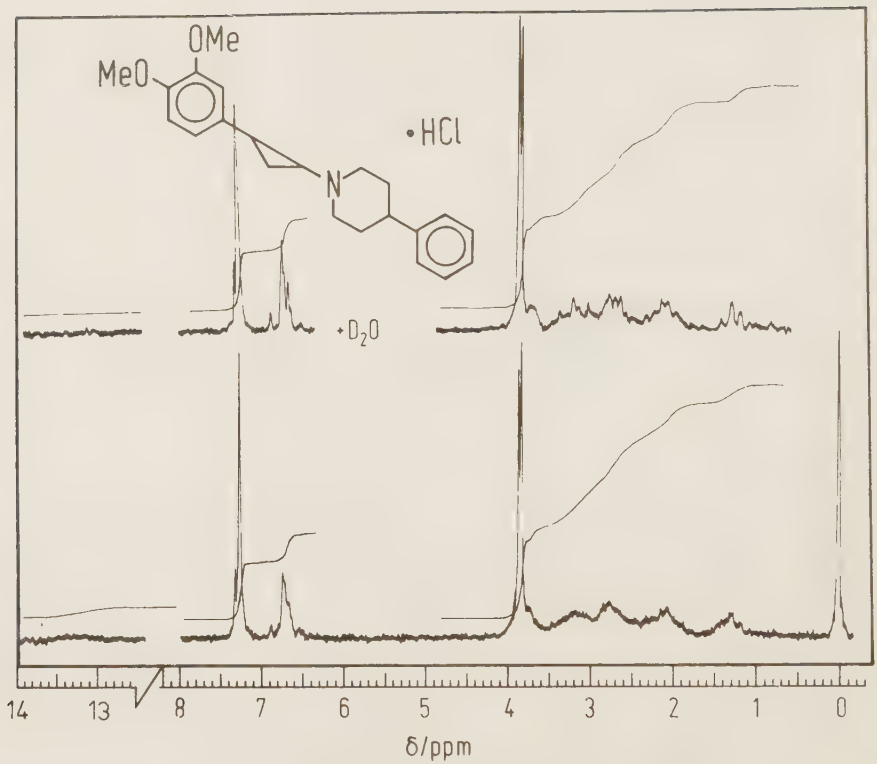
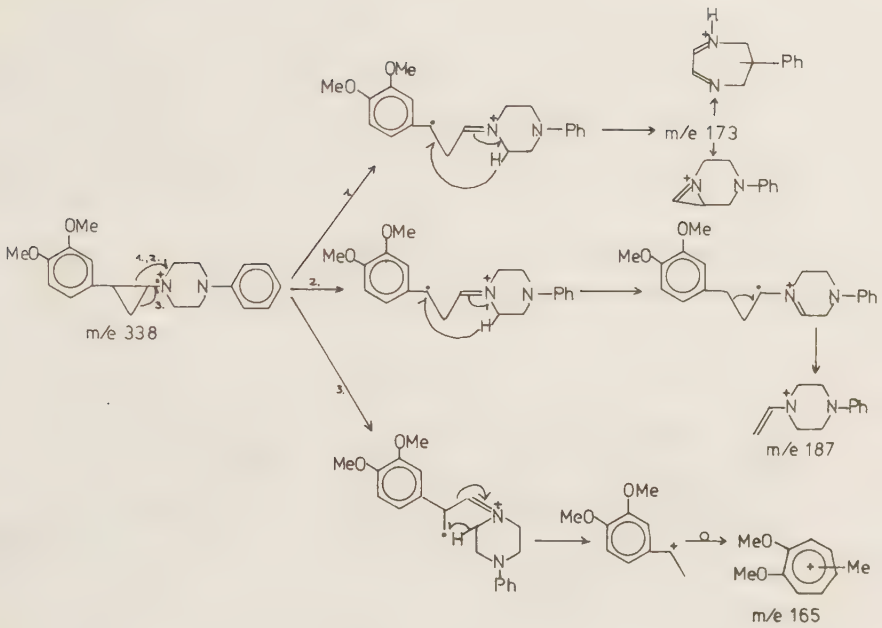


Abb. 8: 60 MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **41** (in $CDCl_3$)

dukten (Schema 1). Durch Oniumspaltung und H-Wanderung können zusätzlich zu dem Ion m/e 173 die Bruchstücke m/e 187 und 165 gebildet werden (Schema 9).

Die Stereoisomerie von Cyclopropanen läßt sich eindeutig nmr-spektroskopisch über die Kopplungskonstanten bestimmen. Wie bei Verbindung **31** gezeigt, ist diese Methode für 1,2-disubstituierte Cyclopropane auch bei **41** und **42** wegen

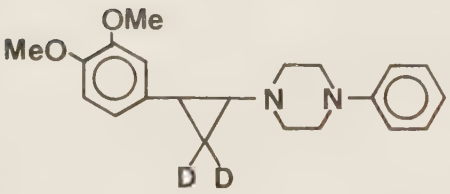


Schema 9: Massenabbau von **42**

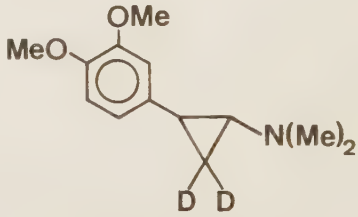
der Komplexität des Aufspaltungsmusters nicht anwendbar. Auch die Vereinfachung des Spektrensystems durch Doppelresonanz bringt nicht die erwarteten Ergebnisse, da die Protonen des Dreiringes von denen des Heterocyclus überlagert sind. Eine weitere Methode zur Vereinfachung komplizierter Spektren ist die Aufnahme von deuterierten Verbindungen.

Aus dem Enamin **39** wurde das entsprechend deuterierte Cyclopropan $[D_2]$**42** mit Dideutero-diazomethan synthetisiert unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie bei der

Synthese von **42** . Das ^{1}H-NMR von $[D_2]$**42** kann nicht als Strukturbeweis herangezogen werden, weil die gesuchte Verbindung von den zahlreichen Nebenprodukten nicht abgetrennt werden konnte.- Als Vergleichssubstanz für die entsprechend deuterierte Verbindung kommt **32** in Frage, da hier alle vier Protonen des Cyclopropanringes durch keine anderen Protonen verdeckt werden. Analog wird aus **40** die entsprechend deuterierte Verbindung $[D_2]$**32** hergestellt.



$[D_2]$ **42**



$[D_2]$ **32**

Die Spektren von dem aus **39** gebildeten deuterierten Cyclopropan werden mit denen von Verbindung **32** verglichen. **32** ist aus **31** synthetisiert worden, dessen trans-Form nmr-spektroskopisch und durch die eingehaltenen Reaktionsbedingungen bewiesen worden ist.

Die IR-Spektren von **32** und $[D_2]$**32** (in KBr) sind deckungsgleich. Auch das Massenspektrum unterstützt das Vorliegen von $[D_2]$**32** . Zum Vergleich sind die relativen Intensitäten der wichtigsten Fragmentionen von beiden Verbindungen in Tab. 9 angegeben.

	ABBAJ											
	M^+	A1	B1	A2	C1	E1						
32	221 (51)	22o (18)	2o6 (86)	19o (3o)	42 (43)	151 (64)	178 (23)	164 (14)	146 (23)	84 (22)	7o (1oo)	58 (23)
$[D_2]$**32**	223 (6o)	222 (19)	2o8 (58)	192 (19)	42 (35)	151 (58)	179 (23)	164 (13)	148 (17)	86 (15)	72 (1oo)	59 (51)

Tab. 9: Fragmente (m/e) von **32** (7o°C) und $[D_2]$**32** (35°C) und ihre rel. Int. (%)

Eine Bestimmung der Stereoisomerie anhand der Massenspektren ist in den meisten Fällen nicht möglich[65], dagegen ist die Interpretation der Spektrenfeinstruktur des Kernresonanzspektrums eine eindeutige Methode zur Bestimmung der sterischen Konfiguration von Verbindungen der Cyclopropanreihe. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von $[D_2]$**32** zeigt neben den Signalen von Nebenprodukten für die beiden Protonen des Dreiringes ein AB-System mit δ_A= 1.76 und δ_B= 1.97ppm (J = 3 Hz). Der Betrag der Kopplungskonstante, der deutlich unter 5 Hz liegt, läßt auf eine trans-Kopplung schließen. Die drei aromatischen Protonen haben dasselbe Aufspaltungsmuster wie die von Verbindung **32**, und die chemische Verschiebung der Methoxygruppen δ =3.87 ppm ist vergleichbar mit der von **32** (δ =3.85 ppm). Auch die Protonen der Dimethylaminogruppe haben fast dieselbe chemische Verschiebung: δ =2.39 ppm (**32**) und δ =2.41 ppm ($[D_2]$**32**). Curtin[66,67] und eine Reihe von anderen Autoren[68-7o] zeigten, daß ein Proton in der cis-Stellung

zur Phenylgruppe ein Signal in höherem Feld besitzt als ein Proton in trans-Stellung. Analog darf man für die Protonen der Dimethylaminogruppe aufgrund der Anisotropie des Aromaten eher ein Signal bei tieferem Feld erwarten.

Obwohl das ^{1}H-NMR-Spektrum aufgrund der Verunreinigungen nicht eindeutig interpretierbar ist, weisen die nmr-spektroskopischen Daten auf eine trans-Form hin. Die Bildung der Verunreinigungen kann durch Polymerisation der Enamine - katalysiert durch einen Palladium(II)komplex - begünstigt werden[71].

Eine eindeutige Aussage, ob bei der Synthese der Cyclopropane **41** und **42** die trans- oder cis-Form rein oder ein Stereoisomer überwiegend entstanden ist, kann nicht gemacht werden, da die ^{1}H-NMR-Spektren nicht strukturbeweisend sind: 1) die Kopplungskonstanten des Dreiringes sind nicht den Spektren zu entnehmen, da die Cyclopropanprotonen von denen des Heterocyclus überlagert sind und 2) die entsprechend deuterierten Vergleichssubstanzen ließen sich auch nicht durch präp. D. C. von den Verunreinigungen trennen.

Die Cycloaddition von Diazomethan an eine Doppelbindung wird durch die Addition von Carben erklärt[72]. Carbene können in zwei verschiedenen elektronischen Zuständen reagieren, nämlich im Singulett- und im Triplettzustand. Die meisten Methoden zur Herstellung von Methylen - dem ein-

fachsten Carben - liefern zunächst Singulett-Methylen wie z.B. die Photolyse von Diazomethan und Keten oder die thermische Zersetzung von Diazomethan. Singulett-Methylen addiert sich stereospezifisch an Olefine, wobei die entstandenen Cyclopropanderivate die gleiche Konfiguration wie das Ausgangsolefin besitzen. Triplett-Methylen entsteht durch Zersetzung von Diazomethan in einem Lösungsmittel in Gegenwart eines Sensibilisators. Es addiert sich im Gegensatz zu Singulett-Methylen nicht stereospezifisch.

Erwähnt sei auch noch die Simmons-Smith-Reaktion[73], die als eine "carbenoide Reaktion" zu betrachten ist. Dijodmethan reagiert in Gegenwart von einem Zn/Cu-Paar mit dem Olefin stereospezifisch zum Cyclopropan. Die Struktur der reaktiven Zwischenstufen ist nicht genau bekannt, unterscheidet sich aber in der Reaktivität vom Singulett- und Triplett-Methylen. Diese als "methylene-transfer-reaction" bezeichnete Synthese soll vermutlich über metall-organische Zwischenstufen ablaufen[74].

In Gegenwart von Palladiumsalzen, speziell Pd(II)acetat, addiert sich Diazomethan stereospezifisch an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen[49]. Bei Addition von Diazoalkanen an cyclische Enamine[75] bzw. cyclische Olefine[76] unter Kupfer(I)chlorid-Katalyse entstehen die exo- und endo-Isomere.

Offenkettige Enamine liefern bei der Umsetzung mit Carbenoiden - aus einem Chlormethylsulfid mit tert. Butylat

gebildet - ein Gemisch von stereoisomeren Verbindungen[77]. Unterstützt durch die Beobachtung, daß Cyclopropane durch einen direkten Angriff einer metallorganischen Zwischenstufe gebildet werden, kann der Mechanismus der Cyclopropanbildung aus Enaminen unter Palladium(II)acetat-Katalyse auch über einen Carben-Metall-Olefin-Komplex erklärt werden.

3. Pharmakologische Untersuchungen

3.1. Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem

Die Substanzen **24** , **33** und **35** durchliefen einen nach Irwin[78] und Campbell[79] von DNPP der Schering AG Berlin modifizierten Maus-Screen. Hierbei wurden Tiere nach einem festgelegten Schema beobachtet, das die Möglichkeit gibt, akute Wirkungen am Nervensystem der Maus zu erkennen. Dabei zeigten die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von der Dosierung eine Reihe von Symptomen, die anhand der Symptomliste des allgemeinen Maus-Screen erfaßt und durch Vergleich mit den Aktivitätsprofilen von Referenzsubstanzen beurteilt werden konnten.

3.1.1. Material und Methode

Versuchstiere

Es wurden NMRI-Mäuse (♀,♂) mit einem Gewicht von 2o-25 g verwendet. Pro Screenabschnitt, Dosisgruppe und Leerwert wurden drei Tiere eingesetzt.

Substanzeinsatz

Sämtliche Substanzen wurden in einer 1oproz. Lösung Cremofor EL (BASF) in o.9proz. NaCl-Lösung und mit einem Injektionsvolumen von 1o ml/1oog Körpergewicht i.p. verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten in gleicher Weise die entsprechende Trägerflüssigkeit. Es wurde mit einer Dosis von 8oomg/kg Körpergewicht begonnen und die Dosis dann solange halbiert, bis keine Wirkung im Vergleich mit den Kontrollen

mehr feststellbar war.

Methode

Die Prüfung erfolgte in einem Zeitraum unmittelbar nach Substanzeingabe bis zu 3o min, dann zu 4 h und 24 h nach Verabreichung.

Der Maus-Screen I-VI (Tabelle 1o) ist ein aus sechs voneinander unabhängigen Tests bestehendes Verfahren zur Erfassung einer möglichst großen Zahl unterschiedlicher Effekte nach parenteraler oder enteraler Verabreichung von Prüfsubstanzen an der Maus. Im Abschnitt I wird durch Beobachtung des Verhaltens der Tiere und anhand einer Reihe motorischer, sensorischer und vegetativer Parameter festgestellt, welche Symptome auftreten. Die Abschnitte II-VI umfassen vier pharmakologische Interaktionstests und einen Elektroschocktest. Geprüft wird, ob die durch die jeweilige Substanz ausgelösten spezifischen Wirkungen durch die Prüfsubstanz aufgehoben werden. Im folgenden sei die Prüfung der Parameter erläutert, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Die übrigen geprüften Parameter sind in Tabelle 1o mitaufgeführt.

Motorik

Die Beeinflussung der Motorik wurde mit einer Modifikation des von Vernier und Mitarbeiter[8o)] beschriebenen Verfahrens untersucht. Dabei wurden die Versuchstiere in die Mitte einer Platte gesetzt und geprüft, ob sie innerhalb einer Minute den Rand der Platte erreichten (zurückgelegte

Maus-Screen	
I Allgemein	
Atmung unregelmäßig	Motorkoordination beeinträchtigt 1
Atmung verlangsamt	Motorkoordination beeinträchtigt 2
Unruhe	Katalepsie
Tremor	Exophthalmus
gesträubtes Fell	Ptosis
Vokalisation	starke Ptosis
Agressivität	Blepharospasmus
Stereotypien	Mydriasis
mot. Aktivität gesteigert	extreme Mydriasis
desorientiert	Miosis
mot. Aktivität vermindert	Dakryorrhoe
Bauchlage	extreme Dakryorrhoe
mot. Akt. nur nach Stimulation	Sialorrhoe
nach Stimulation Vokalisation	extreme Sialorrhoe
nach Stimulation Hyperaktivität	Diarrhoe
Gang ataktisch	Haut gerötet
Gang stark ataktisch	Cyanose
Gang hypoton	Meatusreflex verstärkt
Gang flach-breitbeinig	Meatusreflex aufgehoben
Gang hochbeinig	Pupillenreaktion aufgehoben
Entengang	Cornealreflex aufgehoben
eingezogene Flanken	Stellreflex beeinträchtigt
abdominale Spasmen	Stellreflex aufgehoben
krampfartige Zuckungen	Reaktionszeit verlängert (Cu-Platte)
clonische Krämpfe	Reaktionszeit verlängert (Haffner)
tonische Krämpfe	Hypothermie
Tonus vermindert	Hyperthermie
keine Greifstärke	Tod
Tonus verstärkt	
Straub	
Extremitätenspasmus	
II Anti-Writhing-Test	
III Anti-Morphin-Test	
Tonusverstärkung	Reaktionszeit verlängert (Cu-Platte)
Straub	
Mydriasis	
IV Anti-MES-Test	
tonisch	
clonisch	
V Anti-Metrazol-Test	
tonisch	
clonisch	
Tod	
VI Anti-Oxotremorin-Test	
Sialorrhoe	Tremor
Dakryorrhoe	Hypothermie

Tab. 1o: Maus-Screen I-VI

Mindestentfernung 2o cm). War dies nicht der Fall, wurde die motorische Aktivität als vermindert gewertet.

Ganghypotonie

Als hypotoner Gang wurde das Nachziehen der Vorderpfoten, wiederholtes Umknicken und Knöchelgang gewertet.

Tonus

Als verminderter Tonus wurde gewertet, wenn der Tonus der Rumpfmuskulatur gegenüber den Kontrolltieren vermindert war. Flanken und Abdomen waren nachgiebig und leicht eindrückbar.

Motorkoordination

Die Motorkoordination wurde im Sprossentest geprüft. Brauchte das Tier, mit den Vorderpfoten an der unteren Sprosse hängend, mehr als 5 s, um die obere Sprosse zu erreichen, so wurde dies als beeinträchtigte Motorkoordination 1 (mehr als 2o s Motorkoordination 2) gewertet.

Ptosis

Die Ptosis der Tiere wurde mit einem Score-System nach Rubin und Mitarbeiter[81)] bestimmt. Als Ptosis wurde gewertet, wenn die Augen der Tiere zur Hälfte (Score 2), bis auf einen Spalt (Score 3) oder völlig geschlossen waren (Score 4). Waren sie weniger als die Hälfte geschlossen oder völlig offen (Score o), wurde dies als negativ gewertet. Jeweils 15 s vor Beurteilung wurden die Tiere durch Fallenlassen aus 1o cm Höhe stimuliert.

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde mit einem Universalthermometer/ Ellab TE 3, dessen Thermosonde (RM 6) 5 mm weit in das Rectum eingeführt und dort 2o s belassen wurde, gemessen.

Anti-Writhing-Test

Dieser Test wurde modifiziert nach Siegmund[82] in folgender Weise durchgeführt. 3o min. nach s.c. Applikation der Prüfsubstanz und 7 min nach i.p. Injektion von PPC (2-Phenyl-1,4-benzochinon) wurde an den Versuchstieren durch Beobachtung ermittelt, wieviele "writhes" (d.h. charakteristische wellenförmige, über die Bauchwand laufende, langsame Kontraktionen mit Ventralkrümmungen der Wirbelsäule) innerhalb 1 min auftraten. Als Wirkung der Prüfsubstanz wurde eine völlige Aufhebung der "writhes" in diesem Zeitraum gewertet.

Anti-Morphin-Test

Der Anti-Morphin-Test wurde nicht durchgeführt.

Anti-M.E.S.-Test (maximal electroshock seizure)

In diesem Test nach Swinyard et al.[83] wurde als Wirkung gewertet, wenn 3o min nach Applikation der Prüfsubstanzen durch den transcornealen Elektroschock im Gegensatz zu den Kontrolltieren innerhalb von 5 s p.a. kein tonischer und innerhalb von 3o s kein clonischer Krampf ausgelöst wurde.

Anti-Metrazol-Test

3o min nach Verabreichung der Prüfsubstanz wird Pentetrazol (2oomg/kg) s.c. injiziert. Traten innerhalb von 15 min die

durch Pentetrazol induzierten tonischen oder clonischen Krämpfe nicht auf oder überlebten die Tiere diesen Zeitraum gegenüber den Kontrollen, so wurde dies als Wirkung gewertet.

Anti-Oxotremorin-Test

In diesem nach Everett et al.[84] modifizierten Test wird mit der Prüfsubstanz Oxotremorin-sesquifumarat (o.2mg/kg) s.c. injiziert. Als Wirkung wurde gewertet, wenn im Gegensatz zu den Kontrolltieren kein verstärkter Speichelfluß (Sialorrhoe), kein verstärkter Tränenfluß (Dakryorrhoe), kein Tremor oder keine Hypothermie auftraten.

3.2. Primärscreen

Die Substanzen **24 , 26 , 27 , 30 , 32 , 34 , 38, 41** und **42** wurden in einem gegenüber dem Maus-Screen verkürzten Screen auf ihre Wirkung auf das Nervensystem untersucht.

Hierbei erhielten jeweils vier Mäuse (siehe Maus-Screen) sowie vier Ratten (Wistar, 9o-11o g, ♀ , ♂) eine Gabe von 5o mg/kg Körpergewicht Prüfsubstanz i.p. Die Tiere wurden nach den im Maus-Screen Teil I aufgeführten Parametern beobachtet und untersucht, wobei die Werte für die Ratten entsprechend angepaßt wurden. Die Tiere wurden unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 3o min, dann zu 2 h und 5 h nach Verabreichung geprüft. Die Ermittlung der geringsten wirksamen Dosis war nicht müglich. Bei auffälligen Wirkungen wäre die Prüfsubstanz im Maus-Screen I-VI

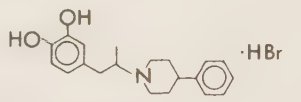
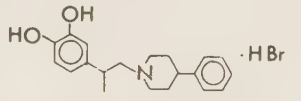
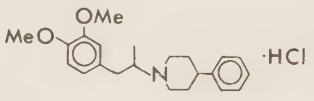
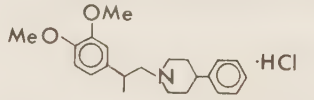
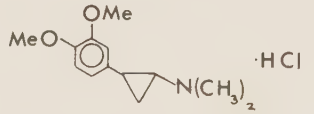
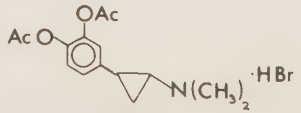
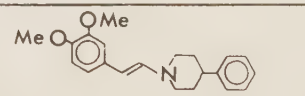
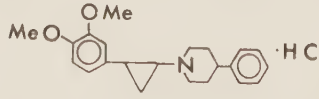
weitergehend untersucht worden.

3.3 Ergebnisse des Maus-Screen und des Primärscreen

Die Screenbefunde sind in den Tabellen 11 und 12 zusammengefaßt, wobei nur die Wirkungsbreite, die wirksame Dosierung und das allgemeine Wirkungsbild aufgeführt sind.

Die Wirkungsbreite gibt an, wie oft die höchste wirksame, aber nicht letale Dosis halbiert, die Wirkung aber dennoch beobachtet werden kann. Drei Tiere wurden pro Dosis eingesetzt. Wurde an einem Tier das jeweils angegebene Symptom beobachtet, wurde dies als Teilwirkung (o.5) gewertet. Zeigten zwei oder drei Tiere das Symptom, so wurde dies als volle Wirksamkeit angesehen. Als Beispiel sei die Angabe der Wirkungsbreite von **24** erläutert: 6.5 (1.56-3.13 -2oo) d.h. die Wirkungsbreite beträgt 6.5. In Klammern angegeben sind erstens die geringste Dosierung in mg/kg, bei der eine Teilwirkung beobachtet wurde, zweitens die geringste Dosierung, die volle Wirksamkeit hervorruft (unterstrichen) und drittens die geringste letale Dosis. Da die Letalität fast immer im Bereich von 1oo-4oo mg/kg lag, kann mit den Wirkungsbreiten der Substanz argumentiert werden.

Wie aus den Tabellen 11 und 12 hervorgeht, zeigen die Dopaminanaloga mit verzweigter Äthylkette (**24** , **26** , **27** und **30**) zentral depressive Wirkung. Das trifft sowohl auf die Dimethoxy- (**26** , **30**) als auch auf die Dihydroxy-

	Primärscreen	
		Wirkungsbild
24		Maus : Depressionszeichen, Ratte: Katalepsie, vegetative Stimulationszeichen
27		Maus : Depressionszeichen Ratte:
26		Maus : Depressionszeichen, vegetative Stimulationszeichen Ratte: Depressionszeichen
30		Maus : Depressionszeichen Ratte:
32		Maus : vereinzelte Stimulationseffekte Ratte: Aktivitätsminderung, Hypothermie, psychotoxische Effekte
34		Maus : o. B. Ratte: vereinzelt Mydriasis
38		Maus : keine neuropsychotrope Aktivität Ratte:
41		Maus : flüchtige hypothermogene Wirkung Ratte: o.B.
42		Maus : keine eindeutigen Effekte Ratte:

Tab. 11: Primärscreen-Ergebnisse

Derivate (**24** , **27**) zu. Als wirksamste Substanz hat sich die Dihydroxyverbindung **24** erwiesen. Im Primärscreen zeigt es in der Dosis 5o mg/kg neuroleptische Aktivitäten. Im anschließenden Maus-Screen wird eine mittlere Wirkungsbreite von 6.5 ermittelt. In unterschiedlichen Dosierungen ruft **24** an der Maus eine Depression zentraler Funktionen hervor, welche sich in verminderter Motorik, hypotonen Gangstörungen, vermindertem Tonus und beeinträchtigter Motorkoordination bemerkbar macht. Eine starke Ptosis, extreme Mydriasis, Sialorrhoe und Hypothermie konnten festgestellt werden. Meatus- und Pupillenreflex waren aufgehoben. Zum Teil war **24** im Anti-Writhing-Test auf antinocizeptove Wirkung und in den Parametern Tremor und Hypothermie des Anti-Oxotremorin-Tests wirksam.

Die entsprechende Dimethoxyverbindung **26** zeigt bei der Maus und der Ratte Depressionszeichen bei einer Dosierung von 5o mg/kg. Vergleichbar ist dieses Wirkungsbild mit dem von Rehse und Fredrich[36)] synthetisierten und pharmakologisch untersuchten 1-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin. Die Verzweigung der Äthylgruppe in α-Stellung zum Stickstoff scheint keine wesentliche Rolle zu spielen.

Das Dimethoxyderivat **30** mit einer zum Stickstoff β-ständigen Methylgruppe ist gekennzeichnet durch zentral depressive Wirkung ohne vegetative Stimulationszeichen.

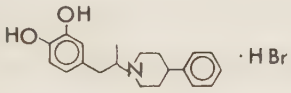
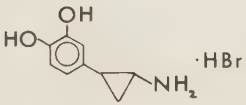
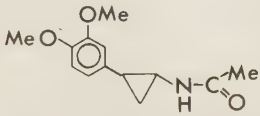
Das Dihydroxyderivat **27** läßt sich ebenfalls mit dem von Rehse und Fredrich[36] untersuchten 1-(3,4-Dihydroxyphenäthyl)-4-phenylpiperidin vergleichen. In der Dosis 5o mg/kg zeigen beide Verbindungen an Maus und Ratte Depressionszeichen, wobei **27** geringfügig schwächer depressiv wirkt.

Die Dihydroxyverbindungen **24** und **27** sind gegenüber den Dimethoxyderivaten **26** bzw. **30** durch ein deutliches Anwachsen der Wirkung bei Maus und Ratte charakterisiert.

Bei dem Enamin **38** war in der geprüften Dosierung keine neuropsychotrope Wirkung feststellbar. Bei gleichbleibendem Abstand zwischen Phenylring und Stickstoffatom wird durch Einführung der Doppelbindung ein Wirkungsverlust verursacht.

Die Verbindungen **35-36** und **41** und **42** besitzen durch den Cyclopropanring eine sterische Fixierung zwischen dem planaren π-System (Aromat) und einem kationischen Kopf (Stickstoffatom). Die geringe Wirksamkeit von **33** ist möglicherweise auf einen verstärkten enzymatischen Abbau zurückzuführen. Wie in den biochemischen Untersuchungen später gezeigt wird, scheint es nur geringfügig in das ZNS einzudringen.- Von den Säureamidderivaten **35** und **36** ist nur **35** getestet worden, weil für das Säureamid **35** ein starker Wirkungsabfall zu verzeichnen war.- Nach Methylierung der Aminogruppe (Verbindung **32**) erhält man im Primärscreen zentral depressive Wirkungen und angedeutete psychotoxische Aktivität.- Im Gegensatz zu den von Mattern[37]

und Fredrich[36] gemachten Beobachtungen an Diacetoxyphenäthylamin-Derivaten, deren Stickstoffatome in azacyclische Systeme eingebaut waren, führt die Acetylierung der beiden Hydroxylfunktionen zu einem starken Wirkungsverlust (Substanz **34**).- Im pharmakologischen Test erweisen sich die Verbindungen **41** und **42** als wenig wirksam, obwohl bei den von Rehse und Fredrich[36] untersuchten offenkettigen Verbindungen das Eindringen ins ZNS und eine Erhöhung der Wirkungsbreite festgestellt wurde.

		Wirkungsbreite	Wirkdosierung	Wirkungsbild
24		6.5	1.56-3.13-200	zentral depressive Wirkung, Hypothermie, Miosis
33		2.5	6.25-25	Stimulationszeichen, antinociceptive Wirkung im Anti-Writhing-Test, zentral anticholinerge Wirkung
35		1	25-100	angedeutete zentral depressive Wirkung

Tab. 12: Maus-Screen-Ergebnisse

3.4. Biochemische Untersuchungen

Die biochemischen Untersuchungen wurden am Institut für Psychiatrische und Neurologische Klinik der FU Berlin durchgeführt. Sie sollten weitere Information über den Wirkungsmechanismus geben. Substanz **33** wurde dafür ausgewählt; zwar hat sie sich im Maus-Screen als nicht sehr wirksam erwiesen, jedoch könnte sie wegen ihrer Catechol-Struktur als COMT-Hemmstoff und wegen ihrer Ähnlichkeit zu Tranylcypromin als MAO-Hemmer wirken.

Hemmung der COMT

3,4-Dihydroxyphenylessigsäure, die durch Abbau der Monoaminoxidase (MAO) und der Aldehyddehydrogenase entsteht, 4-Hydroxy-3-methoxy-phenylessigsäure, die durch Deaminierung und O-Methylierung durch die Catechol-O-methyltransferase (COMT) gebildet wird, und das Zwischenprodukt der 4-Hydroxy-3-methoxy-phenylessigsäure - das Methoxytyramin - sind die endogenen Metaboliten des Dopamins[85]. Die Hemmung der COMT durch Polyphenole wie Pyrogallol, Adrenalin , Noradrenalin führt zur Suche nach neuen COMT-Hemmstoffen mit Catechol-Struktur.

Der Test zur Bestimmung der COMT-Aktivität beruht auf dem Prinzip der Methylgruppenübertragung auf ein Substrat in Gegenwart von S-Adenosylmethylmethionin (SAM) als Methylgruppendonator und Magnesiumionen (Mg^{2+}) als Aktivator. Das Endprodukt der enzymatischen Reaktion wird radiochemisch gemessen. ^{3}H-SAM wird als radioaktiver Tracer eingesetzt.

Bei dem COMT-Hemmtest mit **33** wurde das Produkt in Toluol/ Isoamylalkohol (3/2) extrahiert und gemessen. Im ersten Versuch erfolgte die Messung unter Zusatz von Pargylin. Dieser MAO-Hemmer verhinderte, daß die Aminogruppe des Catecholamins oder die des O-methylierten Produkts durch die Monoaminoxidase abgebaut wurden, die noch in einem nicht mehrfach gereinigten Gewebepräparat hätte vorhanden und wirksam sein können. Ohne Pargylin hätte der COMT weniger Substrat zur Verfügung stehen können.- In einem neuen Experiment ohne Pargylin wurden identische Werte wie mit Pargylin gemessen. Aus diesem Ergebnis kann man schließen, daß die Substanz von der MAO nicht oxidiert wird.

Rattenleber wurde 1/1o mit isotonischer KCl-Lösung homogenisiert und bei 38ooo g (18ooo UPM) in einer MSE-Zentri-

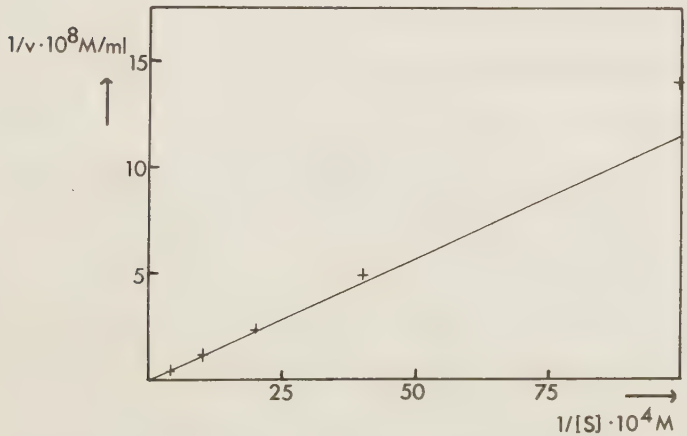


Abb. 9: Kinetik mit **33** als COMT-Substrat

fuge zentrifugiert. 1.o ml Inkubationsansatz enthielten 1o µl vom Überstand. Zuerst wurde eine Kinetik mit der Substanz als Substrat im Bereich von $1o^{-6}$ M bis $1o^{-4}$ M aufgestellt und die Ergebnisse nach Lineweaver und Burk[86] ausgewertet.

Die Substanz hat eine Michaelis Konstante K_m= 6.9 $1o^{-5}$ M im Phosphat-Puffer (o.1 M, pH=7.9), Mg^{2+} ($1o^{-3}$M), SAM inaktiv, ^{3}H-SAM ($1o^{-4}$M), Pargylin HCl ($1o^{-4}$M). Der Wert ist vergleichbar mit der von Bade[87] ermittelten Michaelis Konstanten für 3,4-Dihydroxybenzaldehyd K_m= 4.o $1o^{-6}$ M. (Enzymquelle: Leber, Phosphat-Puffer (o.1 M, pH=7.9), Mg^{2+} ($1o^{-3}$ M), SAM-Sulfat ($1o^{-4}$). Die Substanz hat also eine kleinere Affinität zur COMT als 3,4-Dihydroxybenzaldehyd.

Da die Substanz von der Rattenleber-COMT als Substrat akzeptiert wurde, ist in einem anderen Test die Zeitabhängigkeit ermittelt worden.

Zeitabhängigkeit zu Abb. 1o

188oo cpm = 1oo %

1/2′	18125 cpm = 96.4 %	Restaktivität	⟶	3.6 %	Hemmung
2′	16452 cpm = 87.5 %	"	⟶	12.5 %	"
6′	13483 cpm = 71.7 %	"	⟶	28.3 %	"
12′	9193 cpm = 48.9 %	"	⟶	51.1 %	"
15′	7824 cpm = 41.6 %	"	⟶	58.4 %	"
21′	6194 cpm = 33.o %	"	⟶	67.o %	"
25′	5724 cpm = 3o.5 %	"	⟶	69.5 %	"
31′	5264 cpm = 28.o %	"	⟶	72.o %	"

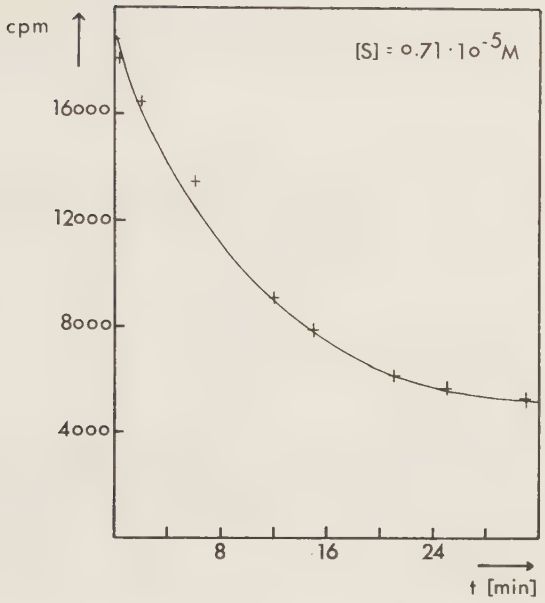


Abb. 10: Zeitabhängigkeit von **33**

Die Gestalt der Kurve (exponentieller Abfall) spricht für eine kompetitive Hemmung.

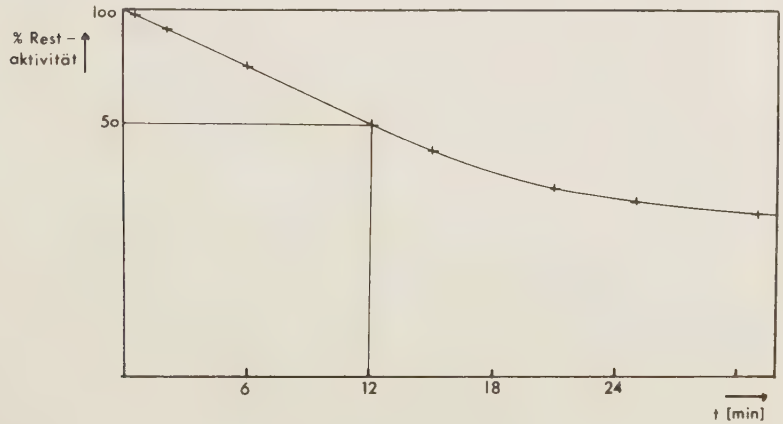


Abb. 11: Zeitabhängigkeit von **33** in logarithmischer Darst.

Mit einem Wert von $t_{1/2}$ = 12 Minuten, d.h. die Hälfte der COMT ist nach 12 Minuten inaktiviert, ist die Substanz ein starker Inhibitor.

Aufgrund der biochemischen Untersuchungen, die die Substanz als COMT-Hemmstoff erweisen, bot sich eine Untersuchung auf dopaminerge Effekte in vivo an Ratten an.

3.5. Apomorphin Antagonismus

Material und Methoden

Weibliche Ratten (18o-2oo g) wurden unter üblichen Bedingungen gehalten und mit Standardnahrung (Altromin) und Wasser ernährt.

Der Kopf einer mit Chloralhydrat anästhesierten Ratte wurde in ein stereotaktisches Gerät gespannt. Der Schädel wurde mit einem Zahnbohrer über dem rechten Seitenventrikel geöffnet. Die in diesen Ventrikel eingeführte Kanüle wurde mit Zahnzement befestigt. Um den Anaesteticumeffekt auszuschließen, wurde die Substanz den nach obigen Angaben vorbehandelten Ratten nach zwei Tagen intraventrikulär injiziert.

o.383 mg Substanz gelöst in 1o µl physiologischer,pyrogenfreier Kochsalzlösung wurden intraventrikulär injiziert und unmittelbar danach 3 mg/kg Apomorphin (ICN-Pharma, Eschwege) s.c. Gezählt wurde die Häufigkeit des Nagens in einer Minute im Abstand von zehn Minuten.

t [min]	Häufigkeit des Nagens in einer Minute bei	
	Kontrolltieren mit 3 mg/kg Apomorphin	Tieren mit 7.7 mg Substanz und 3 mg/ kg Apomorphin
1o	39.8 ± 3.64(5)	4o.o ± 3.65(5)
2o	28.o ± 2.28(5)	42.8 ± 2.76(5) [t=4.13 ; 2p > o.o1]
3o	28.o ± 2.59(5)	46.o ± 2.21(5) [t=5.28 ; 2p > o.oo1]

Werte als $\bar{x}$ ± SEM (μ).

Das Zwangsnagen ist nach längerer Zeit (2o und 3o min) deutlich verstärkt, wenn die Tiere mit der Substanz behandelt worden sind.

In einem zweiten Test wurde den Ratten nur die Substanz intraventrikulär injiziert, als Kontrolle dienten unbehandelte Tiere.- Bei 3.42 mg/Tier war die Dosis letalis (LD 1oo) erreicht. Bei 1.77 mg/Tier war die Dosis noch im toxischen Bereich. Alle 3 Tiere zeigten nach 1o Minuten tonisch-clonische Krämpfe. Katalepsie, leicht gesträubtes Fell, Zittern des Fells beim Berühren konnten festgestellt werden. Die Krampfwirkung ließ nach, und nach 3o Minuten konnten nur noch bei einem Tier vereinzelt Krämpfe beobachtet werden. Ein anderes Tier drehte sich innerhalb einer Minute mehr als zehn Mal linksherum .- Bei einer Dosierung von o.86 mg/Tier zeigte eines der zwei Tiere zwanghaftes Nagen und Lecken, während das andere anomales Laufen und das Schüttelphänomen - wet dog effect - zeigte. Bei allen

Ratten konnte eine Tendenz, in eine Richtung zu laufen, beobachtet werden, auch waren sie insgesamt motorisch aktiver als die Kontrollen.

Diese Ergebnisse wie auch die vom Maus-Screen weisen darauf hin, daß die Substanz als COMT-Inhibitor in vivo einen stimulierenden (agonistischen) Einfluß auf die dopaminergen Neuronen hat, doch sind weitere Untersuchungen mit einer größeren Anzahl von Tieren erforderlich.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über die Synthese und die pharmakologische Wirkung dopaminanaloger Substanzen berichtet. Dabei wurden einerseits offenkettige Derivate des 3,4-Dihydroxyphenäthylamins als auch cyclische Substanzen mit dem gleichen Grundgerüst hergestellt. Bei beiden Gruppen von Verbindungen ist die Äthylgruppe in α- oder β-Position zur Aminfunktion verzweigt.

Die Synthese der erstgenannten Verbindungen erfolgte durch Alkylierung des 4-Phenylpiperidins mit dem entsprechenden Alkylhalogenid oder durch Acylierung des Amins mit dem entsprechenden Säurechlorid und anschließender Reduktion des Säureamids. Die Dihydroxyverbindungen wurden aus den Dimethoxyderivaten durch Ätherspaltung dargestellt.

Zur Herstellung der cyclischen Verbindungen mit sterischer Fixierung wurde entweder von dem trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin oder von Enaminen ausgegangen. Bei letzteren wurde die Cyclopropanierung durch einen neuen Syntheseweg - Addition von Diazomethan unter Palladium^{II}-Katalyse - vorgenommen. Die Stereochemie der gebildeten Cyclopropane wurde diskutiert.

Neben den ^{1}H-NMR, ^{13}C-NMR und den IR-spektroskopischen Daten wurden besonders die massenspektroskopischen Daten der Substanzen erhoben, da über das Verhalten von Cyclopropylaminen im Massenspektrometer bisher nicht berichtet wurde.

Im Primärscreen an Maus und Ratte sowie im ausführlichen Maus-Screen auf ZNS-Wirksamkeit zeigten die offenkettigen Dopaminanaloga mit verzweigter Äthylgruppe zentral depressive Wirkung, wobei die Dihydroxyverbindungen stärker wirksam sind als die Dimethoxyverbindungen.

In der Reihe der 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamine erwies sich das 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyldimethylamin Hydrochlorid (**32**) am wirksamsten. Wenn die Methoxy- durch die Acetoxy-Gruppen ersetzt werden, tritt eine signifikante Wirkungsminderung ein. Ebenso zeigten Substanzen, bei denen das Stickstoffatom in einem 4-Phenylheterocyclus eingebaut ist, sehr geringe Wirksamkeit.

Die biochemischen Untersuchungen charakterisieren 2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-cyclopropylamin (**33**) als starken COMT-Inhibitor. Die Ergebnisse des Interaktionstests und des Maus-Screen weisen darauf hin, daß **33** einen schwachen agonistischen Einfluß auf dopaminerge Neuronen besitzt.

5. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

^{1}H-NMR-Spektren: Die Aufnahme der Protonenresonanzspektren erfolgte mit den Varian-Geräten A-6o, T-6o und XL-1oo sowie an einem WP-6o der Firma Bruker in den angegebenen Lösungsmitteln mit Tetramethylsilan als innerer Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ-Skala angegeben.

^{13}C-NMR-Spektren: Die Aufnahme der ^{13}C-NMR-Spektren erfolgte mit dem CFT-2o der Firma Varian in Deuterochloroform als Lösungsmittel und Tetramethylsilan als innerer Standard. Die chemische Verbindung ist in ppm nach der δ-Skala angegeben.

IR-Spektren: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 aufgenommen.

Massenspektren: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem CH 7 Varian Mat Gerät (7oeV, Ionenquelle 2oo^{o}C).

2-Chlor-3,4-dimethoxyphenylpropan (**25**)

Zu einer Lösung von 1o mmol (3,4-Dimethoxyphenyl)-2-propanol in 2o ml trockenem Benzol werden 2o mmol Thionylchlorid in 1o ml Benzol zugetropft. Bei Raumtemperatur wird ca. 2o h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und der ölige Rückstand destilliert.

Ausb.: 91 % d. Th.

Gelbes Öl, Kp. 14o°C (o.o5 Torr)

$C_{11}H_{15}ClO_2$ (213.7) Mol.-Masse 214 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 1.45 (Y_3,d, J_{XY}=6.6 Hz, 3H, -CHCl-CH_3), 2.87 u. 3.o2 (AB, 2 quart., $J_{AX}=J_{BX}$= 6.6 Hz, 2H, H_3C-CH_2-CHCl-), 3.88 (s, 6H, $-OCH_3$), 4.17 (X, sext., $J_{AX}=J_{BX}$=6.6Hz, J_{AB}=13.1 Hz, 1H, $-CH_2-CH-CH_3$), 6.8-7.o (m, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 214 (2o % M^+), 165(6), 152(16),151 (1oo), 137(5), 1o7(7).

IR ($CHCl_3$): 3o2o, 3oo5, 296o, 2935, 291o, 2835, 1595, 158o, 15oo, 145o, 144o, 143o, 125o, 123o, 115o, 113o, 1o2o, 935, 8oo cm^{-1}.

N-[Methyl-(3,4-dimethoxyphenäthyl)]-4-phenylpiperidin Hydrochlorid (**26**)

1o mmol **25** und 12 mmol 4-Phenylpiperidin werden 1o h bei 12o°C gerührt. Überschüssiges Amin wird bei pH 1 mit wässriger Salzsäure entfernt. Der Rest - in Chloroform gelöst - wird getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt.

Der Rest - in Chloroform gelöst - wird getrocknet, und das Lösungsmittel entfernt. Der gelbbraune Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausb.: 8 % d. Th.

farblose Kristalle, Schmp. 244°C (Zers.),(Essigester)

$C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ (375.9) Ber.: C 7o.29 H 8.o4 N 3.73

Gef.: C 69.91 H 8.o2 N 3.6o

Mol.-Masse 339 (Base) (ms)

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ (ppm)= 1.34 (d, J=6 Hz, 3H, -CH-CH_3), 1.8 - 3.7 (m, 12H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1-(1-H, 2-H)), 3.85 (d, 6H, $-OCH_3$), 4.8 (*bs , 1H, $\overset{+}{N}H$, austauschbar), 6.7 - 7.1 (m, 3H, aromat.),7.3o (mc, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 3.39 (o.88 % M^+), 338(1.2), 324(o.5), 188(1oo), 174(56), 151(4), 131(7), 117(3), 115(3), 91(11), 84(7), 7o(11), 56(9), 44(47).

IR (KBr): 36oo-315o, 3o5o,3o25,2995,297o,2935,2835,277o-215o,159o,158o,15oo,148o,145o,144o,143o,1255,123o,115o, 1135,1o15,79o,76o,745,69o,645 cm^{-1}.

Ätherspaltung zur Darstellung von **24** , **27** , **33** und **34**

Allgemeine Vorschrift zur Ätherspaltung (Methode A)

In 1oo ml trockenem Methylenchlorid werden 1o mmol 3,4-Dimethoxy-Derivat gelöst und auf -1o°C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 2o mmol Bortribromid gelöst in 1o ml Methylenchlorid so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -5°C ansteigt. Danach läßt man bei Raum-

* bs ⟶ breites Singulett

temperatur 2 h rühren, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert um.

N-[Methyl-(3,4-dihydroxyphenäthyl)]-4-phenylpiperidin Hydrobromid (**24**)

Darstellung aus **26** nach Methode A

Ausb.: 69 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 239°C (Zers.) (EtOH/Ether)

$C_{20}H_{25}NO_2 \cdot HBr$ (392.3) Ber.:C 61.23 H 6.68 N 3.55

Gef.:C 61.12 H 6.69 N 3.57

Mol.-Masse 311 (Base) (ms)

^{1}H-NMR([D_6]DMSO): δ (ppm)= 1.16 (d, J=6 Hz, 3H, -CH-C$\underline{H}_3$), 1.6-4.o (m, 12H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H, 1-(1-H,2-H)), 6.4-6.9 (m, 3H, aromat.), 7.o-7.6 (m, 5H, -Ph), 8.6-9.o (s, 2H, OH, austauschbar), 9.2-1o.1 (bs, 1H, $\overset{+}{N}$H, austauschbar).

MS (7o eV): m/e= 311 (o.12 % M^+), 31o(o.5), 296(o.2), 189(16),188(1oo), 174(11), 123(3.3), 91(8), 84(9), 58(9), 52(12).

IR (KBr): 36oo-22oo,1595,15oo,146o,144o,1275,122o,1175, 111o,1ooo,995,81o,785,755,7oo,65o cm^{-1}.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionylchlorid (**28**)

2 mmol 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propionsäure und 4.8 mmol Thionylchlorid werden in 2o ml trockenem Benzol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand destilliert.

Ausb.: 89 % d.Th.

farbloses Öl, Kp. 140°C (0.01 Torr)

$C_{11}H_{13}ClO_3$ (227.7) Mol.-Masse 228 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 1.6 (d, J=7 Hz, 3H, -CH-C$\underline{H}_3$), 3.88 (s, 6H, -OCH_3), 4.1 (q, J=7 Hz, 1H, -C$\underline{H}$-CH_3), 6.7-7.0 (m, 3H, aromat.).

MS (70 eV): m/e= 228 (13 % M^+), 165(100), 151(5), 150(17), 121(10), 105(9), 91(13), 77(13).

IR ($CHCl_3$): 3030,3005,2985,2960,2940,2910,2870,2835,1765, 1600,1580,1500,1450,1430,1410,1320,1250,1150,1135,1015, 920,880,850,800,600 cm^{-1}.

Säureamidbildung zur Darstellung von **29** und **36**

Allgemeine Vorschrift zur Säureamidbildung (Methode B)

In 150 ml trockenem Benzol werden 2.5 mmol Amin gelöst, 5 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt und kräftig gerührt. Dazu wird langsam eine Lösung von 2.5 mmol entsprechendem Säurechlorid getropft. Anschließend gibt man weiter 5 g Natriumcarbonat hinzu und erhitzt 3 h unter Rückfluß. Dann wird vom Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand läßt sich aus den angegebenen Lösungsmitteln kristallisieren.

[1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-(4-phenylpiperidino)-keton (**29**)

Darstellung aus **28** und 4-Phenylpiperidin nach Methode B.

Ausb.: 42 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 129°C (Ether)

$C_{22}H_{27}NO_3$ (353.5) Ber.: C 74.76 H 7.67 N 3.96

Gef.: C 74.4o H 7.66 N 4.o9

Mol.-Masse 353 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 1.5 (d, J=6.5 Hz, 3H, -CH-CH_3), 1.6-5.5 (m, 1oH, [1-H], (2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H)), 3.88 (d, 6H, -OCH_3),6.89 (s, 3H, aromat.), 7.o-7.5 (m, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 353 (17 % M^+), 188(14), 165(1oo), 16o(4),15o(9),145(8),135(5),117(6),1o5(9),91(26),79(6), 77(8),56(7).

IR (KBr): 3o65,3o5o,3o2o,3o1o,3ooo,2975,2945,293o,286o, 2835,162o,16oo,158o,15oo,148o,145o,143o,1355,1325,129o, 1255,124o,12o5,1175,1135,1o1o,99o,76o,7oo,67o,635 cm^{-1}.

N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-propyl]-4-phenylpiperidin Hydrochlorid (**30**)

Zu einer Suspension von 4mmol Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran wird 1 mmol **29** - gelöst in 1o ml Tetrahydrofuran - getropft. Anschließend wird bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Unter Eiskühlung wird der Überschuß an Reduktionsmittel durch tropfenweise Zugabe von kaltem Wasser zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 5 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wird getrocknet und danach im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in wenig EthOH gelöst und das Hydrochlorid wird durch tropfenweise Zugabe von etherischer Salzsäure gefällt und umkristallisiert.

Ausb.: 74 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 217°C (Ether)

$C_{22}H_{29}NO_2 \cdot HCl$ (375.9) Ber.: C 7o.29 H 8.o4 N 3.73

Gef.: C 7o.39 H 8.1o N 3.62

Mol.-Masse 339 (Base) (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 1.48 (d, J=6 Hz, 3H, -CH-CH_3), 1.6-3.9 (m, 12H, N-[1-H,2-H], 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.93 (d, 6H, $-OCH_3$), 4.o-5.9 (bs, 1H, $\overset{+}{N}H$, austauschbar), 6.8-7.2 (m, 3H, aromat.), 7.2-7.4 (m, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 339 (1.1 % M^+), 174(27), 151(3), 131(3), 115(4), 1o3(5), 91(9), 77(5), 7o(9), 44(1oo), 42(6).

IR (KBr): 36oo-312o,3o8o,3o55,3o3o,299o,295o,293o,2835, 28oo-22oo,16oo,158o,15o5,146o,1445,141o,1255,123o,115o, 114o,1o2o,96o,92o,85o,8o5,76o-75o,6oo cm^{-1}.

N-[2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-propyl]-4-phenylpiperidin Hydrobromid (**27**)

Darstellung aus **30** nach Methode A

Ausb.: 85 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 212°C (EthOH/Ether)

$C_{2o}H_{25}NO_2 \cdot HBr$ (392.3) Ber.: C 61.24 H 6.69 N 3.58

Gef.: C 61.o3 H 6.81 N 3.8o

Mol.-Masse 311 (Base) (ms)

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ (ppm)= 1.37 (d, J=6 Hz , 3H, -CH-CH_3), 1.6-4.o (m, 12H, N-[1-H, 2-H],2-H,3-H,4-H,5-H,6-H),4.8 (bs, 3H, OH, $\overset{+}{N}H$), 6.5-7.o (m, 3H, aromat.), 7.1-7.4 (m, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 311 (o.4 % M^+), 31o(o.8), 174(1oo), 131(9), 117(2), 115(3), 1o3(11), 91(14), 7o(29), 44(22),

42(17).

IR (KBr): 3630-3040,3025,2990-2890,2875,2800-2400,1490, 1515,1505,1480,1440,1410,1355,1275,1200,1105,955,925,870, 800,775,760,700,635 cm^{-1}.

trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylamin (**31**)

Das nach Weinstock[48] gebildete orangegelbe trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropylisocyanat wird in 40 ml Benzol gelöst und mit 6N-Schwefelsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach vorsichtigem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der dunkle Rest mit 50% Kalilauge alkalisch gemacht. Das bräunliche Öl wird in Ether aufgenommen und getrocknet. Der Ether wird entfernt und **31** wird destilliert.

Ausb.: 36 % d.Th. (ber. a. RCO_2H)

farbloses Öl, Kp 120°C (0.05 Torr)

$C_{11}H_{15}NO_2$ (193.2) Mol.-Masse 193 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 0.8-1.2 (m, 2H, $-CH_2$), 1.7-1.8 (s, 2H, NH_2, austauschbar), 1.6-2.0 (m, 1H, -CH-Ar), 2.3-2.6 (m, 1H, $-CH-NH_2$), 3.87 (s, 6H, $-OCH_3$), 6.4-6.9 (m, 3H, aromat.).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 17.94 (t, 1C, C-3), 26.12 (d, 1C, C-2), 34.83 (d, 1C, C-1), 56.03 (q, 2C, $-OCH_3$), 110.28 (d, 1C, 2-(C-2)), 111.84 (d, 1C, 2-(C-5)), 117.69 (d, 1C, 2-(C-6)), 135.21 (s, 1C, 2-(C-1)), 147.35 (s, 1C, 2-(C-4)), 149.09 (s, 1C, 2-(C-3)).

MS (70 eV): m/e= 193 (72 % $M^{+\cdot}$), 192(66), 178(28), 176(21), 162(100), 151(61), 146(24), 130(15), 118(26), 106(18), 91(36), 77(30), 42(6), 30(10).

IR (KBr): 3670-3100,3070,3030,2995,2950,2930,2830, 1600, 1580,1505,1455,1410,1300,1245,1225,1130,1020,840,800,780, 755,620 cm^{-1}.

trans-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N,N-dimethyl-cyclopropylamin Hydrochlorid (**32**)

19 mmol **31** werden vorgelegt; unter Eiskühlung gibt man dazu durch den Rückflußkühler 2.9 mmol 90% Ameisensäure und anschließend 170 mmol 40% wässrige Formaldehyd-Lösung. Man rührt bei 60-80°C 8.5 h. Die gekühlte Lösung wird mit 77 mmol konzentrierter Salzsäure behandelt, der Überschuß wird im Vakuum entfernt. Der Rest wird mit 50% Kaliumhydroxidlösung behandelt. Das Amin wird in Methylenchlorid aufgenommen, getrocknet und bei 130°C (0.05 Torr) destilliert. Das farblose Öl - gelöst in wenig EthOH - wird mit etherischer Salzsäure versetzt und das entstandene Hydrochlorid aus Ether umkristallisiert.

Ausb.: 41 % d.Th. (Base)

farblose Nadelkristalle, Schmp. 182°C (Ether)

$C_{13}H_{19}NO_2 \cdot HCl$ (257.8) Ber.:C 60.58 H 7.82 N 5.43

Gef.:C 60.54 H 7.77 N 5.47

Mol.-Masse 221 (Base) (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) (Base): δ (ppm)= 0.7-1.3 (m, 2H, CH_2), 1.6-2.2 (m, 2H, Ar-CH-CH-NH_2), 2.39 (s, 6H,-NCH_3), 3.85 (d, 6H, -OCH_3), 6.5-7.0 (m, 3H, aromat.).

MS (70 eV): m/e= 221 (51 % M^+), 220(18), 206(86), 190 (30), 178(23), 164(14), 151(64), 146(23), 131(10), 121(16),

1o3(1o), 91(14), 84(22), 77(1o), 7o(1oo), 58(23), 42(43).

IR (KBr) (Base): 3ooo,296o,292o,285o,162o-159o,146o,142o, 1265,1235,114o,1o25,86o,8o5,765 cm^{-1}.

trans-2-(3,4-Dihydroxyphenyl)-cyclopropylamin Hydrobromid (**33**)

Darstellung aus **31** nach Methode A

Ausb.: 55 % d.Th.

hellgelbe Kristalle, Schmp. 151°C

$C_9H_{11}O_2N \cdot HBr$ (246.1) Mol.-Masse 165 (Base) (ms)

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ(ppm)= 1.o-1.6 (m, 2H, $-CH_2$), 2.1-2.6 (m, 1H, -CH-Ar), 2.6-3.o (m, 1H, $-CH-NH_2$), 4.9 (bs, 5H, $-\overset{+}{N}H_2-HBr$, OH), 6.4-7.o (m, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 165 (71 % M^+), 164(34), 163(1o), 162 (32), 148(9o), 147(59), 136(28), 131(24), 123(48), 119(32), 11o(12), 1o3(2o), 1o2(23), 91(49), 89(27), 82(1oo), 81(44), 8o(1oo), 79(44), 77(31), 65(26), 56(32), 51(23), 43(62), 42(11).

IR (KBr): 37oo-25oo,225o,16oo,15oo-145o,13oo,127o,118o, 115o,11o5,1oo5,8oo,7oo,64o cm^{-1}.

trans-2-(3,4-Diacetoxyphenyl)-N,N-dimethyl-cyclopropylamin Hydrobromid (**34**)

Darstellung aus **32** nach Methode A. Anschließend wird der gebildete Ether in wenig Acetanhydrid gelöst. Nach 24 h wird das überschüssige Acetanhydrid entfernt und aus Ether umkristallisiert.

Ausb.: 2o % d.Th.

gelbliche Kristalle, Schmp. 15o°C (Zers.) (Ether)

$C_{15}H_{19}NO_4 \cdot HBr$ (358.3) Ber.: C 5o.29 H 5.63 N 3.91

Gef.: C 5o.1o H 5.48 N 3.75

Mol.-Masse 277 (Base) (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= 1.o-2.2 (m, 2H, $-CH_2$), 2.25 (s, 6H, H_3C-COO-), 2.5-3.3 (m, 2H, Ar-CH-CH-NR_2), 2.86 (s, 6H, $-NCH_3$), 6.8-7.2 (m, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 277 (21 % M^+), 262(5), 234(17), 22o(31), 218(15),192(29),178(3o),149(13)131(13),123(13),91(11), 84(18), 7o(1oo), 58(29), 43(78), 42(27).

IR (KBr):= 342o,32oo,3ooo,295o,293o,261o-235o,177o,16oo, 158o,15oo,145o,142o,14oo,136o,126o,12oo,117o,111o,1o35, 1oo5,93o,89o,865,845,825,78o,64o cm^{-1}.

trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-acetamid (**35**)

1o mmol **31** werden in Acetanhydrid gelöst. Nach 2 d wird der Überschuß an Acetanhydrid im Vakuum abdestilliert. Der Rest wird in Chloroform aufgenommen, mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, und das Chloroform wird entfernt. Der Rückstand wird aus EthOH umkristallisiert.

Ausb.: 35 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 129°C (EthOH)

$C_{13}H_{17}NO_3$ (253.3) Ber.: C 66.36 H 7.28 N 5.95

Gef.: C 66.2o H 7.29 N 5.84

Mol.-Masse 235 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm)= o.6-1.7 (m, 2H, $-CH_2$), 1.76 (s, 3H, H_3C-CO-NHR), 1.8-3.3 (m, 2H, Ar-CH-CH-NHR),

3.85 (s, 6H, $-OCH_3$), 4.5-5.3 (bs, 1H, -NH-CO-, austauschbar), 6.75 (mc, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 235 (11 % M^+), 192(66), 191(15), 19o (4o), 176(1oo), 175(43), 165(36), 161(38), 151(22), 1o3 (14), 91(25), 77(2o), 43(53).

IR (KBr): 335o,324o,314o,31oo,3o8o,3o1o,2945,293o,29oo, 2835,165o,16o5,1575,152o,146o,144o,14oo,1295,1275,1255, 124o,116o,113o,1o4o,1o25,85o,765 cm^{-1}.

trans-N-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-2-phenylacetamid (**36**)

Darstellung aus **31** und 2-Phenylacetylchlorid nach Methode B

Ausb.: 47 % d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 137°C (Ligroin)

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311.4) Ber.: C 73.29 H 6.8o N 4.5o

Gef.: C 73.38 H 6.79 N 4.o9

Mol.-Masse 311 (ms)

^{1}H-NMR ([D_6]DMSO): δ (ppm)= o.9-1.3 (m, 2H, $-CH_2$), 1.7-2.2 (m, 1H, -CH-Ar), 2.7-3.o (m, 1H, -CH-NHR), 3.5 (s, 2H, $-CH_2$-Ph), 3.83 (d, 6H, $-OCH_3$), 6.6-7.1 (m, 3H, aromat.), 7.45 (s, 5H, -Ph), 8.52 (d, 1H, -NH-CH_2, austauschbar).

MS (7o eV): m/e= 311 (5 % M^+), 192(29), 176(1oo), 162 (24), 16o(1o), 151(15), 136(9), 119(8), 91(68), 65(11).

IR (KBr): 36oo-31oo,3275,3o8o,3o25,3ooo,296o,293o,2835, 163o,158o,151o,1495,1455,143o,134o,125o,123o,1175,1155, 113o,1o2o,785,755,7oo cm^{-1}.

2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-acetaldehyd (**37**)

1o mmol 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-acetylchlorid werden gelöst in 2o ml Xylol - zuvor mehrere Stunden über Natrium gekocht. Unter Zusatz von o.2 g 5% Palladium-Bariumsulfat-Kontakt und 1o Tr. frisch hergestellter Chinolin-Schwefel-Xylol-Lösung wird Wasserstoff eingeleitet. Die Lösung wird unter H_2-Zufuhr auf 12o-13o°C 2.5 h erwärmt. Die heiße Lösung wird vom Katalysator abfiltriert. Das Xylol wird abdestilliert. Das in Chloroform aufgenommene Öl wird zweimal mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und einmal mit wenig Wasser gewaschen. Die getrocknete Lösung wird destilliert.

Ausb.: 72 % d.Th.

hellgelbes Öl, Kp. 121°C (o.o4 Torr)

$C_{1o}H_{12}O_3$ (18o.1) Mol.-Masse 18o (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 3.59 (d, J=2.5Hz, 2H, $-C\underline{H}_2-CHO$), 3.85 (s, 6H, $-OCH_3$), 6.6-7.o (m, 3H, aromat.), 9.77 (t, J=2.5Hz, 1H, $-CH_2-C\underline{H}O$).

MS (7o eV): m/e= 18o (23 % M^+), 152(11), 151(1oo), 1o7 (15), 79(4), 77(7), 65(8).

IR ($CHCl_3$): 3o2o,3oo5,296o,294o,291o,284o,172o,16o5,159o, 151o,146o,144o,142o,133o,126o,124o,1155,114o,1o25,91o,85o, 8o5,66o,6oo cm^{-1}.

E-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthenyl]-4-phenylpiperidin (**38**)

Darstellung aus **37** und 4-Phenylpiperidin

Ausb.: 37 % d.Th.

hellgelbe, plättchenförmige Kristalle, Schmp. 13o°C (EthOH)

$C_{21}H_{25}NO_2$ (323.4) Ber.: C 77.98 H 7.79 N 4.33

Gef.: C 77.83 H 7.83 N 4.22

Mol.-Masse 323 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 1.5-3.8(m, 9H, 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.84 (d, 6H, $-OCH_3$), 5.38 (d, J_{AB}=14 Hz, 1H, =CH-Ar), 6.57 (d, J_{AB}=14 Hz, 1H, =CH-NR_2), 6.75 (mc, 3H, aromat.), 7.23 (mc, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 324 (3o%), 323 (1oo% M^+), 3o8(76), 172(16), 16o(12), 151(7), 149(22), 134(11), 121(11), 117 (18), 1o5(19), 91(3o), 77(25), 57(23), 56(24), 44(43), 43 (58), 39(16).

IR (KBr): 3o45,3o2o,299o,2925,2845,283o,1625,159o,157o, 15oo,148o,145o,144o,14oo,137o,131o,124o,1225,119o,1125, 1o9o,1o15,99o,925,85o,8oo,75o,74o,7oo,65o,6oo cm^{-1}.

E-[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthenyl]-4-phenylpiperazin (**39**)

Darstellung aus **37** mit 4-Phenylpiperazin

Ausb.: 4o% d.Th.

farblose, glänzende Kristalle, Schmp. 154°C (EthOH)

$C_{2o}H_{24}N_2O_2$ (324.4) Ber.: C 74.o5 H 7.46 N 8.63

Gef.: C 74.51 H 7.64 N 8.4o

Mol.-Masse 324 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 3.2 (bs, 8H, 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 3.86 (d, 6H, $-OCH_3$), 5.45 (d, J_{AB}=14.3 Hz, 1H, =CH-Ar), 6.6o (d, J_{AB}=14.3 Hz, 1H, =CH-NR_2), 6.6-6.8 (m, 3H, aromat.), 6.8-7.5 (m, 5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 324 (1oo% M^+), 323(1), 3o9(31), 177(31),

173(1o), 161(4), 16o(1o), 149(8), 146(9), 132(26), 12o(4), 119(3), 1o5(13), 1o4(1o).

IR (KBr): 3o3o,3ooo,295o,293o,29oo,283o,163o,159o,157o, 15oo,148o,145o,143o,14oo,137o,13o5,126o,124o,123o,121o, 114o,113o,1oo5,93o,915,85o,8oo,76o,69o,65o,6oo cm^{-1}.

E-2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N,N-dimethyl-äthenylamin (**40**)

Darstellung aus **37** mit Dimethylamin

Ausb.: 77% d.Th.

gelbliches Öl, Kp. (Zers.)

$C_{12}H_{17}NO_2$ (2o7.2) Mol.-Masse 2o7 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 2.7 (s, 6H,-NCH_3), 3.8 (d, 6H, -OCH_3), 5.o9 (d, J_{AB}=14.3 Hz, 1H, =CH-Ar), 6.58 (d, J_{AB}=14.3 Hz, 1H, =CH-NR_2), 6.5-7.o (m, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 2o7 (99% M^+), 192(1oo), 165(19), 151 (29), 149(11), 132(7), 121(6), 1o3.5(11), 91(9), 77(15), 58(85), 44(1oo), 42(16).

IR ($CHCl_3$): 3o3o,3ooo,296o,294o,291o,2835,28oo,163o,16oo, 1575,15oo,1455,1435,14o5,135o,126o,115o,113o,1o8o,1o2o, 93o,9oo,84o,8oo,6oo cm^{-1}.

Cyclopropanierung zur Darstellung von **41** , **42** und [D_2]**42**

Allgemeine Vorschrift zur Cyclopropanbildung (Methode C)

2 mmol Enamin werden in 3oo ml trockenem Ether und in 15o ml trockenem Dioxan gelöst. Bei -15°C gibt man o.2mmol Palladium^{II}-acetat dazu. Dann wird bei derselben Temperatur etherische Diazomethan-Lösung (aus 11 g N-Nitroso-N-methyl-harnstoff) bzw. etherische [D_2]-Diazomethan-

Lösung langsam dazugetropft. Man rührt 3 h und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Die Lösung wird filtriert,und die Lösungsmittel werden im Vakuum entfernt.

[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-4-phenylpiperidin Hydrochlorid (**41**)

Darstellung aus **38** nach Methode C. Die Reinigung erfolgt durch präp. DC (PSC-Fertigplatten/Merck, Fließmittel: 11o ml Ether, 2o ml Chloroform, 2o ml ethanolische Diethylaminlösung). Die freie Base wird als Hydrochlorid mit etherischer Salzsäure ausgefällt und aus Ether umkristallisiert.

Ausb.: ≈ 9% d.Th.

farblose Kristalle, Schmp. 2o1°C (Zers.) (Ether)

$C_{22}H_{27}NO_2 \cdot HCl$ (373.9) Ber.: C 7o.67 H 7.56 N 3.75

Gef.: C 69.41 H 7.43 N 3.79

Mol.-Masse 337 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 1.1-3.8 (m, 13H, 1-[1-H, 2-H, 3-H], 2-H, 3-H, 4-H, 5-H, 6-H), 3.83 (d, 6H, $-OCH_3$), 6.4-7.o (m, 3H, aromat.), 7.28 (mc, 5H, -Ph), 13.o-14.5 (bs, 1H, $\overset{+}{N}H$, austauschbar).

MS (7o eV): m/e= 338 (4%), 337 (15% M^+), 336(4), 186 (1oo), 174(8), 117(11), 115(1o), 1o4(1o), 91(21), 82(41), 77(11).

IR (KBr): 36oo-31oo,3o25,3ooo,293o,2835,277o-22oo,1595, 158o,151o,148o,145o,144o,14o5,136o,132o,126o,123o,116o, 1135,1o6o,1o2o,9oo,84o,8o5,76o,69o,62o cm^{-1}.

[2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-cyclopropyl]-4-phenylpiperazin Dihydrobromid (**42**)

Darstellung aus **39** nach Methode C; weitere Reinigung wie bei **41** .

Ausb.: ≈ 9% d.Th.

schwach rosa Kristalle, Schmp. 8o°C (Zers.) (Ether)

$C_{21}H_{26}NO_2 \cdot 2HCl$ (411.4) Ber.: C 61.31 H 6.86 N 6.81

Gef.: C 61.36 H 7.o2 N 6.29

Mol.-Masse 338 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= o.8-4.9 (m, 12H, 1-[1-H, 2-H, 3-H], 2-H, 3-H, 5-H, 6-H), 3.85 (d, 6H, $-OCH_3$), 6.4-6.9 (m, 3H, aromat.), 7.1-7.6 (m,5H, -Ph).

MS (7o eV): m/e= 339 (1o%), 338 (4o% M^+), 323(5), 187(1oo), 173(34), 165(1o), 151(13), 132(34), 12o(21), 1o6(15), 1o4(21), 91(16), 77(26), 56(17).

IR (KBr): 365o-318o,3o4o,299o,2955,2925,2835,27oo-21oo, 159o,151o,1485,145o,144o,136o,133o,126o,123o,115o,1135, 1o15,915,8oo,76o,69o,62o cm^{-1}.

3,3-Dideutero-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-N,N-dimethyl-cyclopropylamin ([D_2] **42**)

Darstellung nach Methode C ohne weitere Reinigung

Ausb.: ≈ 5% d.Th.

farbloses Öl

$C_{13}H_{17}D_2NO_2$ (223.2) Mol.-Masse 223 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm)= 1.76 (d, J_{AB}=3 Hz, 1H, -CH-Ar), 1.97 (d, J_{AB}=3 Hz, 1H, $-CH-NR_2$), 2.41 (s, 6H, $-NCH_3$),

3.86 (s, 6H, $-OCH_3$), 6.5-6.9 (m, 3H, aromat.).

MS (7o eV): m/e= 224 (8%), 223 (6o% M^+), 22(19), 2o8 (58), 192(19), 179(23), 164(13), 151(48), 148(17), 1o4(11), 86(15), 72(1oo), 59(51), 42(35).

IR(KBr): 3ooo,296o,292o,285o,162o-158o,1515,146o,142o, 1265,114o,1o25,86o,81o,765 cm^{-1}.

6. Literaturverzeichnis

1) Adv. Neurol. 9, Raven Press, New York 1975.

2) J.Z. Ginos, G.C. Cotzias, E. Tolosa, L.C. Tang und A. Lo Monte, J. Med. Chem. 18, 1194 (1975).

3) B. Costall, R.J. Naylor und R.M. Pinder, J. Pharm. Pharmacol. 26, 753 (1974).

4) E.V. Bailey und T.V. Stone, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1975, 246.

5) K. Fuxe, Adv. Neurol. 3, 273 (1973).

6) H.E. Geißler, Arch. Pharm. 31o, 749 (1977).

7) A. Carlsson, Pharmcol. Rev. 11, 49o (1959).

8) R.M. Pinder, Progr. Med. Chem. 9, 191 (1973).

9) H. Ehringer und O. Hornykiewisz, Klin. Wochenschr. 38, 1236 (196o).

1o) W.H. Oldendorf, Drug Penetration of the Blood-Barrier, H. Zimmermann und R. George (Ed.), Raven Press, New York 1974.

11) T.L. Sourkes, Rev. Can. Biol. 31, 153 (1972).

12) Adv. Neur. 3, Raven Press, New York (1973).

13) a) J.D. Connor, The Nigro-Neostriatal Pathway: The Effects Produced by Iontopheric Dopamin, 193;

b) O. Hornykiewicz, Dopamine and Extrapyramidal Motor Function and Dysfunction, in: I.J. Koplin (Ed.) Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., Vol. 5o, Neurotransmitter, The Williams&Wilkins Company, Baltimore 1972.

14) Handb. Exp. Pharm. XXXIII, Catecholamines, H.Blaschko und E. Muscholl (Ed.), Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1972.

15) G.N. Woodruff, Comp. Gen. Pharmacol. 2, 439 (1971).

16) C.-J. Estler, Pharmacol. and Chemotherapie 13, 3o5 (1975).

17) P.N. Thiessen und D.A. Cook, Clin. Toxicol. 6, 45 (1973).

18) R.C. Duvoisin und C.D. Marsden, Adv. Neurol. 1975,243.

19) J. Hirschmann, Therapiewoche 27, 1192 (1977).

2o) C.H. Markham, S.G. Diamond, L.J. Treciokas, Arch. Neurol. 31, 128 (1974)

21) H. Mars, Arch. Neurol. 3o, 436 (1974).

22) D.B. Calne, N. Engl. J. Med. 295, 4133 (1976).

23) D. Taub und A.A. Patchett, Tetrahedron Lett. 1977, 2745.

24) A.M. Ernst, Psychopharmacol. 7, 391 (1965).

25) N.-E. Anden, A. Rubenson, K. Fuxe und T. Hökfelt, J. Pharm. Pharmacol. 19, 627 (1967).

26) R.F. Rekker, D.J.C. Engel und G.G. Nys, J. Pharm. Pharmacol. 24, 589 (1972).

27) C.J. Grol und Rollema, J. Pharm. Pharmacol. 29, 153 (1977).

28) J.G. Cannon, J.C. Kim, M.A. Aleem und J.P. Long, J. Med. Chem. 15, 348 (1972).

29) G.N. Woodruff, A.O. Elkhawad, A.R. Crossman und R.J. Walker, J. Pharm. Pharmacol. 26, 74o (1974).

3o) H.J. Crumly, R.M. Pinder, W. BankHinshaw und L. Goldberg, Nature (London) 259, 584 (1976).

31) A. Burger und W.L. Yost, J. Am. Chem. Soc. 7o, 2198 (1948).

32) T. Fujita, J. Med. Chem. 16, 923 (1973).

33) H.-H. Otto, Dtsch. Apoth.-Ztg. 115, 89 (1975).

34) Brit. 961, 313 (1964).

35) F.A.B. Aldous, B.C. Barras, K. Brewster, D.A. Buxton, D.M. Green und R.M. Pinder, J. Med. Chem. 17, 11oo (1974).

36) D. Fredricn, Dissertation FU Berlin,1976.

37) G. Mattern, Dissertation FU Berlin, 1976.

38) P.H. Morgan und A.H. Beckett, Tetrahedron 31, 2595 (1975).

39) H. Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der Organischen Chemie, S.65, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1961.

4o) R.A. Saunders und A.E. Williams, Advances in Mass Spectrometry, Vol. 3, S. 681, Institute of Petroleum (ed.) 1966.

41) H. Schildknecht, Angew. Chem. 88, 236 (1976).

42) R.A.W. Johnstone, B.J. Millard und E.J. Wise, J. Org. Chem. C, 3o7 (1967).

43) H.B. Henbest, G.D. Meakins, B. Nicjolls und A.A. Wagland, J. Chem. Soc. 1957, 1462.

44) M. Shamma und N.F. Nugent, Tetrahedron 29, 1265 (1973).

45) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D.H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 349, Holden-Day, Inc., San Francisco 1967.

46) A.M. Duffield und C. Djerassi, J. Am. Chem. Soc. 87, 4554 (1965).

47) A. Burger und G.T. Fitchett, J. Am. Chem. Soc. 74, 3415 (1952).

48) J. Weinstock, J. Org. Chem. 26, 3511 (1911).

49) U. Mende, B. Radüchel, W. Skuballa und H. Vorbrüggen, Tetrahedron Lett. 1975, 629.

5o) J.D. Fulton und R. Robinson, Soc. 1933, 1463.

51) S. Wiberly und S. Bunce, Anal. Chem. 28, 953 (1956).

52) L.J. Bellamy, Advances in Infrared Group Frequencies, S. 18, Chapman and Hall 1968.

53) K. Nakanishi und P.H. Solomon, Infrared Absorption Spectroscopy, 2. Aufl., S. 31, Holden-Day, San Francisco, 1977.

54) L.F. Johnson und W.C. Jankowski, Carbon-13 NMR Spectra, J. Wiley&Sons, New York 1972.

55) H. Suhr, in Ref. 39, S. 1o5.

56) M. Karplus, J. Chem. Phys. 3o, 11 (1959).

57) H.S. Gutowsky, M. Karplus und D.M. Grant, J. Chem. Phys. 31, 1278 (1959).

58) J. Seibl, Massenspektrometrie, S. 161, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 197o.

59) D.R.P. 591, 452 (193o).

6o) W. Schneider und E. Kämmerer, Arch. Pharm 299, 817 (1966).

61) E. Mosettig und R. Mozingo, Org. React. IV, 362 (1948).

62) Organikum, S. 425, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 197o.

63) R. Dubon, E. Elkik und A. Veillart, Bull. Soc. Chim. Fr. 196o, 967.

64) H. Kienitz, Massenspektrometrie, S. 464, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1968.

65) P. Natalis und J. Laune, Bull. Soc. Chim. Belg. 73, 944 (1964).

66) D.Y. Curtin, H. Gruen und B.A. Shoulder, Chem. and Ind. 1958, 12o5.

67) Q.Y. Curtin, H. Gruen, Y.G. Hendricksen und H.E. Knipmeyer, J. Am. Chem. Soc. 83, 4838 (1961).

68) R.R. Kostikov, W.B. Lebedjew und J.A. Djakonow, Doklady Academii Nauk. S.S.R. (Berichte der Akademie der Wissenschaften) 166, 1358 (1966).

69) C.G. Overberger und J.P. Anselme, J. Am. Chem. Soc. 86, 658 (1964).

7o) J.P. Freeman, J. Org. Chem. 29, 1379 (1964).

71) F.R. Hartley, Chem. Rev. 69, 84o (1969).

72) H. Höver, Reaktionsmechanismen der Organischen Chemie, S. 151, Verlag Chemie, J. Wiley&Sons 1973.

73) H.E. Simmons und R.D. Smith, J. Am. Chem. Soc. 81, 4256 (1959).

74) H. Höver, in Ref. 72, S. 16o.

75) D.L. Muck und E.R. Wilson, J. Org. Chem. 33, 419 (1968).

76) W.R. Moser, J. Am. Chem. Soc. 91, 1135 (1969).

77) R.H. Rynbrandt und F.E. Dutton, J. Org. Chem. 4o, 2282 (1975).

78) S. Irwin, Psychopharmacologica (Berl.) 13, 222 (1968).

79) D.E.S. Campbell und W. Richter, Acta Pharmacol. et Toxicol. 25, 345 (1967).

8o) V.G. Vernier, H.M. Hanson und C.A. Stone, in: Psychosomatic Medicine, S. 683, H.H. Nodine und J.H. Moyer (Ed.), Lea and Febiger, Philadelphia 1962.

81) B. Rubin, M.H. Malone, M.H. Waugh und J.C. Burke, J. Pharmacol. Exp. Ther. 12o, 125 (1957).

82) E. Siegmund, R. Cadmus und Go Lu, Proc. Soc. Exper. Biol. 95, 729 (1957).

83) E.A. Swinyard, W.C. Brown und L.S. Goodman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1o6, 319 (1952).

84) G.M. Everett, L.E. Blockus und J.M. Shepperd, Science 124, 79 (1956).

85) H. Guldberg und C. Marsden, Pharm. Rev. 27, 184 (1975).

86) H. Linweaver und D. Burk, J. Am. Chem. Soc. 56, 658 (1934).

87) P. Bade, W. Christ, D. Rakow und H. Coper, Life Sciences 19, 1833 (1976).

Den Mitarbeitern der Analytischen Abteilung am Institut für Pharmazie danke ich für ihre Hilfsbereitschaft.
Herrn J. Lindemann danke ich für die stete Bereitschaft zur Diskussion massenspektrometrischer Probleme.

Lebenslauf

14.6.49	in Berlin geboren, als zweite Tochter des Backmeisters Bruno Neumann und seiner Ehefrau Eva, geb. Peter
1955-1961	Grundschule in Berlin-Friedenau und -Zehlendorf
1961-1968	Gertrauden-Gymnasium und Droste-Hülshoff-Schule
1968	Abitur an der Droste-Hülshoff-Schule
1968-197o	Pharmazeutisches Praktikum
197o	Pharmazeutische Vorprüfung
197o-1973	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
1973	Pharmazeutisches Staatsexamen
Mai 1973	Beginn der vorliegenden Dissertation
	Approbation als Apothekerin
Okt. 1973	Teilzeitassistentin am Fachbereich Pharmazie
März1975	Heirat mit Joachim Behncke
Sept.1976	Wissenschaftliche Assistentin an der FU Berlin